



WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  <b>C07D 233/76, A61K 31/415, C07D 401/12</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/14008</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Mai 1995 (26.05.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP94/03491</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Oktober 1994 (24.10.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  P 43 38 944.9      15. November 1993 (15.11.93)    DE  P 44 27 979.5      8. August 1994 (08.08.94)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; Höhenstrasse 8, D-61137 Schöneck (DE). KLINGLER, Otmar [DE/DE]; Ernst-Reuter-Strasse 1, D-63110 Rodgau (DE). JABLONKA, Bernd [DE/DE]; Dachbergstrasse 19a, D-65812 Bad Soden (DE). JUST, Melitta [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 80, D-63225 Langen (DE). BREIPOHL, Gerhard [DE/DE]; Geisenheimer Strasse 95, D-60529 Frankfurt am Main (DE). KNOLLE, Jochen [DE/DE]; Höchstler Strasse 21, D-65830 Krißfeld (DE). KÖNIG, Wolfgang [DE/DE]; Steinernkreuz 2, D-94375 Stallwang (DE). STILZ, Hans-Ulrich [DE/DE]; Geisenheimer Strasse 88, D-60529 Frankfurt am Main (DE).</b></p>	<p>(74) Anwalt: <b>MULEY, Ralf; Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).</b></p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, PL, RU, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>SUBSTITUTED 5-RING HETEROCYCLES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>SUBSTITUIERTE 5-RING-HETEROCYCLLEN, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG</b></p>		
<p style="text-align: right;">(I)</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The present invention pertains to 5-ring heterocycles of general formula (I), wherein W, Y, Z, B, D, E and R as well as b, c, d, e, f, g and h are as indicated in the description; to methods for preparing them, and to their use as inhibitors of platelet aggregation, metastasizing of carcinomatous cells and the attachment of osteoclasts to the bone surface.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), worin W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

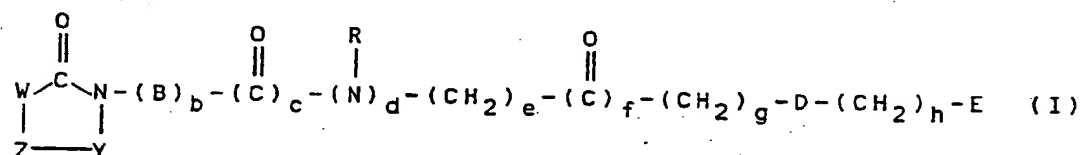
-1-

# 1 Substituierte 5-Ring-Heterocyclen, ihre Herstellung und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 5-Ring-Heterocyclen, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Heilmittel, insbesondere als Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation.

In der EP-A-449 079, der EP-A-530 505, der EP-A-566 919 und der WO-A-93/18057 sind Hydantoinderivate beschrieben, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen aufweisen. Die EP-A 512 831 erwähnt Pyrrolidon-Derivate, die die Fibrinogenbindung an Blutplättchen und dadurch die Aggregation der Plättchen verhindern. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch die Verbindungen der vorliegenden Erfindung starke Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I,



25 worin

W für  $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$  oder  $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$  steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

30 Z für  $\text{N(R}^0)$ , Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alky-}$

35

-2-

- 1 len, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylen, Phenylen, Phenylen-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-phenyl, Phenylen-  
(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5-  
oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten  
5 Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und  
ein- oder zweifach durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder doppelt  
gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein  
kann, bedeutet;
- B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alky-  
10 len, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-phenyl bedeutet;
- D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), N(R<sup>3</sup>) oder CH=C(R<sup>3</sup>) steht;
- E Tetrazolyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), HOS(O)<sub>2</sub>, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> oder  
R<sup>10</sup>CO bedeutet;
- 15 R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substi-  
tuiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder im Arylrest gegebenen-  
falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl  
bedeuten;
- 20 R<sup>1</sup> für X-NH-C(=NH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> oder X<sup>1</sup>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht,  
wobei p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 stehen kann;
- X Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyloxy-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  
25 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  
(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alk-  
oxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein  
kann, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy,  
(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch  
30 substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;
- X<sup>1</sup> eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'')  
bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die  
Bedeutungen von X haben;
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-  
iertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-  
35 stituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-



-3-

- 1 Cycloalkyl bedeutet;
- 3 R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-  
iertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-  
stituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-  
5 Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl,  
(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinylcarbonyl,  
Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>14</sup>, CONHR<sup>14</sup>,  
CSNHR<sup>14</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;
- 10 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gege-  
benenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder  
verschiedene Reste R<sup>4'</sup> substituiert sein kann;
- 15 R<sup>4'</sup> Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder  
Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-  
alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylamino-  
carbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das  
im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mer-  
20 capto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, ge-  
gebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Halo-  
gen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R<sup>5</sup> bedeutet;
- 25 R<sup>5</sup> gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im  
Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bizyklischen 5- bis  
12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch,  
teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und  
der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene  
Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und  
30 Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen  
Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig  
davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch  
gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro,  
35 Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

-4-

- 1 R<sup>6</sup> für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäure-  
seitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen  
Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
5 alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alky-  
lierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der  
im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die  
Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie  
deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier  
10 funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder  
Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funk-  
tionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche  
Schutzgruppen geschützt sein können;
- R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbo-  
15 nyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyloxy-  
carbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch  
eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die  
Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach,  
20 durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino  
und Trifluormethyl substituiert sein können, einen  
natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Imino-  
säure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder  
25 N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure-  
oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch sub-  
stituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  
-NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;
- R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-  
iertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
30 alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,  
bedeutet;
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocar-  
bonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenen-  
35 falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl,

-5-

- 1 (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;  
 R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
 alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,  
 5 gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino  
 oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl)-amino bedeutet;  
 R<sup>11</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, gegebenenfalls  
 substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-  
 S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  
 10 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> bedeutet;  
 R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert  
 15 sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-  
 Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl)-  
 amino bedeutet;  
 R<sup>13</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, im Arylrest gegebenen-  
 falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder  
 20 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;  
 R<sup>14</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gege-  
 benenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder  
 verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycar-  
 bonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-  
 aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl,  
 25 Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl-amino-  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
 30 alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert  
 sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-  
 35 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und

- 1  $R^5$  substituiert sein kann;  
2  $R^{15}$  für  $R^{16}$ -( $C_1$ - $C_6$ )-alkyl oder für  $R^{16}$  steht;  
3  $R^{16}$  für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder  
4 tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teil-  
5 wise ungesättigt ist und der auch ein bis vier  
6 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe  
7 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann  
8 und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder  
9 verschiedene Substituenten aus der Reihe ( $C_1$ - $C_4$ )-  
10 Alkyl und Oxo substituiert sein kann;  
11 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen  
12 können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;  
13 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0  
14 bis 6 stehen können;  
15 wobei aber, wenn gleichzeitig W für  $R^1$ -A-CH oder  
16  $R^1$ -A-CH=C steht, D für  $N(R^3)$  steht und c, d und f für 0  
17 stehen, dann nicht  $R^3$  für  $COOR^a$  oder  $CONHR^b$  stehen kann,  
18 wobei  $R^a$  für Methyl steht, das durch einen 9-Fluorenyl-  
19 Rest substituiert ist, und  $R^b$  für Methyl steht, das durch  
20 einen Phenylrest und eine Methoxycarbonylgruppe substi-  
21 tuiert ist;  
22 und wobei, wenn gleichzeitig W für  $R^1$ -A-CH oder  $R^1$ -A-CH=C  
23 steht, D für  $C(R^2)(R^3)$  steht,  $R^2$  für Wasserstoff oder  
24 Phenyl steht und e, f und g für 0 stehen, dann nicht  $R^3$   
25 für Wasserstoff,  $COOR^4$ ,  $CONHR^4$  oder  $CON(CH_3)R^4$  oder, wenn  
26 auch gleichzeitig Z für eine Methylengruppe steht, für  
27  $CONHR^c$  stehen kann, wobei  $R^4$  für Wasserstoff, unsubsti-  
28 tuiertes ( $C_1$ - $C_{28}$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_{28}$ )-Alkyl, das aus-  
29 schließlich durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^{4'}$   
30 einfach oder mehrfach substituiert ist, steht, und  $R^c$  für  
31 Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine  
32 Aminocarbonylaminosulfonylgruppe substituiert ist;  
33 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.  
34  
35 Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobu-

-7-

1    tyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl,  
die aber auch durch beispielsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substi-  
tuiert sein können. Beispiele für substituierte Cyclo-  
alkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclo-  
5    pentyl. Analoges gilt für Cycloalkylenreste.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies  
gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substi-  
tuenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alk-  
10    oxy-, Alkoxycarbonyl- oder Aralkylresten. Entsprechendes  
gilt für Alkylenreste. Beispiele für geeignete C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>-  
Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl,  
Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl,  
Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Nonadecyl, Eicosyl,  
15    Docosyl, Tricosyl, Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl,  
Octacosyl, Isopropyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl,  
3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec.-Butyl,  
tert.-Butyl, tert.-Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind  
Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-  
20    Butyl und tert.-Butyl. Beispiele für Alkylenreste sind  
Methylen, Ethylen, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexamethylen.

Auch Alkenyl- und Alkenylenreste sowie Alkinylreste kön-  
nen geradkettig und verzweigt sein. Beispiele für Alke-  
25    nylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Me-  
thyl-2-butenyl, für Alkenylenreste Vinylen oder Propeny-  
len, für Alkinylreste Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl.

Die für R<sup>16</sup> stehenden 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen  
30    und tricyclischen Reste werden formal durch Abstraktion  
eines Wasserstoffatoms aus Bicyclen bzw. Tricyclen er-  
halten. Die zugrunde liegenden Bicyclen und Tricyclen  
können als Ringglieder nur Kohlenstoffatome enthalten, es  
kann sich also um Bicycloalkane und Tricycloalkane han-  
35    deln, sie können aber auch ein bis vier gleiche oder ver-

1 verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauer-  
stoff und Schwefel enthalten, es kann sich also um Aza-,  
Oxa- und Thiabicyclo- und -tricycloalkane handeln. Sind  
Heteroatome enthalten, so sind bevorzugt ein oder zwei  
5 Heteroatome, insbesondere Stickstoff- oder Sauerstoff-  
atome, enthalten. Die Heteroatome können beliebige Posi-  
tionen im bi- bzw. tricyclischen Gerüst einnehmen, sie  
können sich in den Brücken oder im Falle von Stickstoff-  
atomen auch an den Brückenköpfen befinden. Sowohl die Bi-  
10 und Tricycloalkane als auch ihre Hetero-Analoga können  
vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Doppel-  
bindungen enthalten; bevorzugt enthalten sie eine oder  
zwei Doppelbindungen oder sind insbesondere vollständig  
gesättigt. Sowohl die Bi- und Tricycloalkane als auch die  
15 Hetero-Analoga und sowohl die gesättigten als auch die  
ungesättigten Vertreter können unsubstituiert sein oder  
in beliebigen geeigneten Positionen durch eine oder  
mehrere Oxogruppen und/oder eine oder mehrere gleiche  
oder verschiedene (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen, z. B. Methyl- oder  
20 Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen, substituiert  
sein. Die freie Bindung des bi- oder tricyclischen Restes  
kann sich in einer beliebigen Position des Moleküls be-  
finden, der Rest kann also über ein Brückenkopfatom oder  
ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die freie Bindung  
25 kann sich auch in einer beliebigen stereochemischen Posi-  
tion befinden, beispielsweise in einer exo- oder einer  
endo-Position.

Beispiele für Grundkörper bicyclischer Ringsysteme, von  
30 denen sich ein für R<sup>16</sup> stehender bicyclischer Rest  
ableiten kann, sind das Norbornan (= Bicyclo[2.2.1]-  
heptan), das Bicyclo[2.2.2]octan und das Bicyclo[3.2.1]-  
octan, Beispiele für Heteroatome enthaltende, ungesättig-  
te oder substituierte Systeme sind das 7-Azabicyclo-  
35 [2.2.1]heptan, das Bicyclo[2.2.2]oct-5-en und der Campher

(= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan).

1

Beispiele für Systeme, von denen sich ein für  $R^{16}$  stehender tricyclischer Rest ableiten kann, sind das Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]decan), das Adamantan (= Tricyclo-

5 [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan), das Noradamantan (= Tricyclo-[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonan), das Tricyclo[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]heptan, das Tricyclo[5.3.2.0<sup>4,9</sup>]dodecan, das Tricyclo[5.4.0.0<sup>2,9</sup>]-undecan oder das Tricyclo[5.5.1.0<sup>3,11</sup>]tridecan.

- 10 Bevorzugt leiten sich für  $R^{16}$  stehende bicyclische oder tricyclische Reste von verbrückten Bicyclen bzw. Tricyclen ab, also von Systemen, in denen Ringe zwei oder mehr als zwei Atome gemeinsam haben. Bevorzugt sind weiterhin auch bicyclische und tricyclische Reste mit 6 bis 18
- 15 Ringgliedern, besonders bevorzugt solche mit 7 bis 12 Ringgliedern.

Im einzelnen besonders bevorzugte bi- und tricyclische Reste sind der 2-Norbornylrest, sowohl derjenige mit der

20 freien Bindung in der exo-Position als auch derjenige mit der freien Bindung in der endo-Position, der 2-Bicyclo-[3.2.1]octylrest, der 1-Adamantylrest, der 2-Adamantylrest und der 3-Noradamantylrest. Darüber hinaus bevorzugte Reste sind der 1- und der 2-Adamantylrest.

25

(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind.

Arylreste, insbesondere Phenylreste, können ein- oder

30 mehrfach, bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Cyan, Hydroxycarbonyl,

35 Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy,

1 Benzyloxy,  $(R^8O)_2P(O)$ ,  $(R^8O)_2P(O)-O-$ , Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl und 9-Fluoren-  
5 ylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxybenzyl. Beispiele für Pyridyl sind 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl.

10 In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-, der 3- oder der 4-Position befinden, wobei die 3- und die 4-Position bevorzugt sind. Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Bevorzugt  
15 sind in zweifach substituierten Phenylresten die beiden Substituenten in der 3- und der 4-Position, bezogen auf die Verknüpfungsstelle, angeordnet. Entsprechendes gilt für Phenylreste.

20 Phenylen- $(C_1-C_6)$ -Alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl und Phenylenethyl. Phenylen- $(C_2-C_6)$ -alkenyl ist insbesondere Phenylenethenyl und Phenylenpropenyl.

25 Mono- oder bicyclische 5- bis 12-gliedrige heterocyclische Ringe sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyl, Cinnolinyl  
30 oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch  $(C_1-C_7)$ -Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phe-



-11-

1 nyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, z. B. Benzyl, und/oder an einem oder  
mehreren Kohlenstoffatomen durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen,  
Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
alkoxy, z. B. Benzyloxy, oder Oxo substituiert und aroma-  
5 tisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein.  
Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl,  
Phenyl-pyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl,  
10 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl,  
z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-  
yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid,  
2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-  
Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B. 1-Methyl-,  
15 5-Methyl-, 5-Methoxy, 5-Benzyloxy, 5-Chlor oder 4,5-Dime-  
thyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl, 4,5,6,7-  
Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-,  
3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-  
dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyll, 2-Benzofuranyl,  
20 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl. Teil-  
hydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische  
Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl,  
z.B. 2-, 3- oder 4-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl,  
Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzo-  
25 dioxolanyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbeson-  
dere für Fluor oder Chlor.

30 Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls  
chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind  
α-Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl.  
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1  
und 2, Stuttgart, 1974):

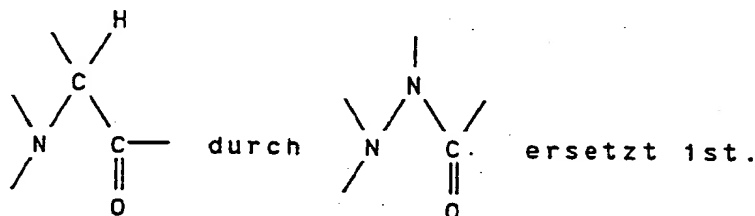
35

1 Aad, Abu,  $\gamma$ Abu, ABz, 2ABz,  $\epsilon$ Aca, Ach, Acp, Adpd,  
 Ahb, Aib,  $\beta$ Aib, Ala,  $\beta$ Ala,  $\Delta$ Ala, Alg, All, Ama,  
 Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai,  
 Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap,  
 5 Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv,  
 hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys,  
 hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp,  
 Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys,  $\beta$ Lys,  
 $\Delta$ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn,  
 Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,  $\Delta$ Pro, Pse, Pya,  
 10 Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi,  $\beta$ Thi, Thr,  
 Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg,  
 Chg, Cha, Thia, 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-  
 2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessig-  
 säure.

15

Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von na-  
 türlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Aza-  
 aminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäu-  
 ren, in denen der Zentralbaustein

20



25

Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von  
 Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

30

Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetra-  
 hydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-

35

-13-

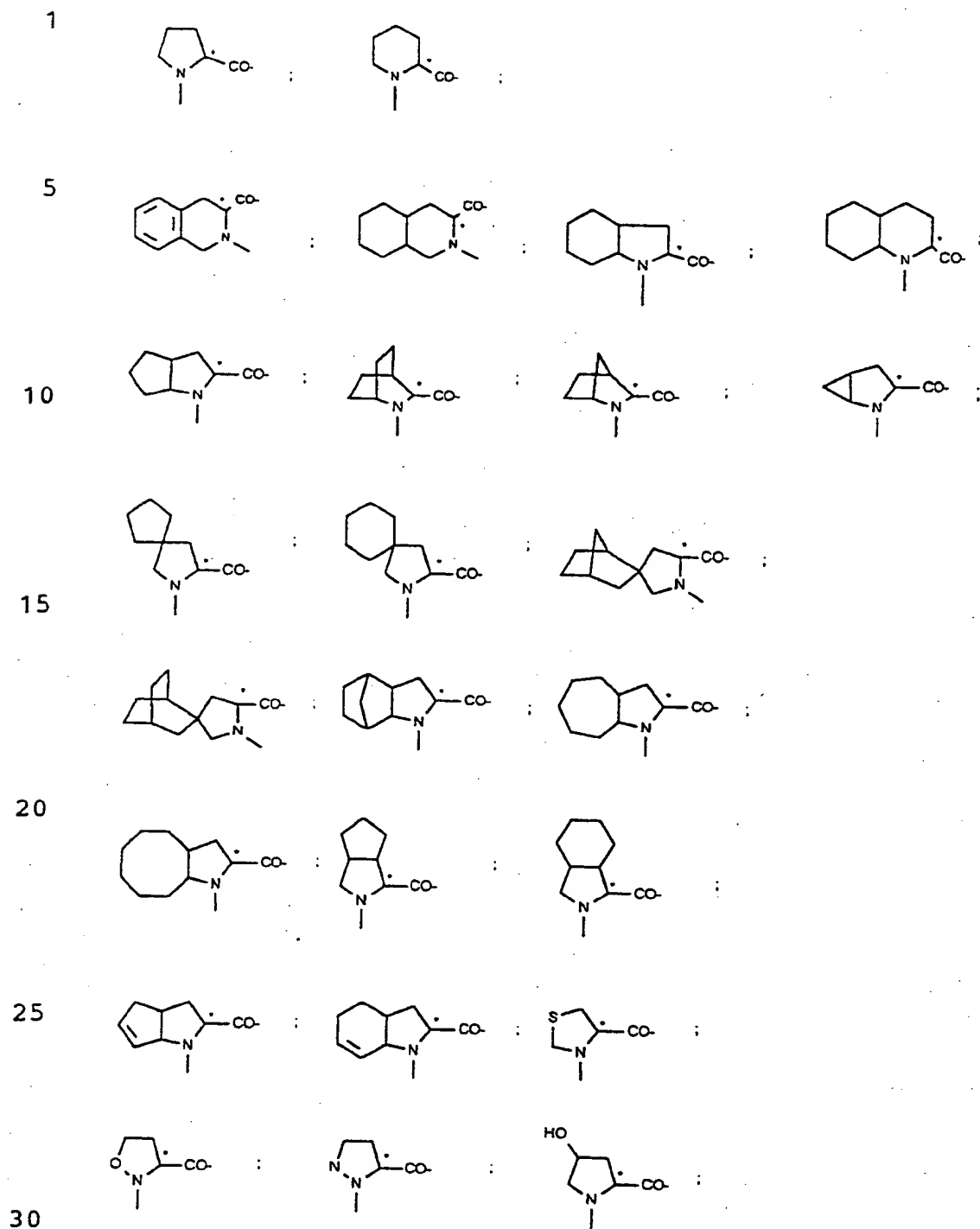
1 carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochi-  
nolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-car-  
bonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Aza-  
bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]-  
5 hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure;  
2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]-  
heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo-  
[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatri-  
cyclo[4.3.0.1<sup>6,9</sup>]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta-  
10 [b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-  
carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure;  
Octahydroisoindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydro-  
cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahy-  
droindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure;  
15 Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure;  
Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls  
substituiert sein können (siehe folgende Formeln):

20

25

30

35



-15-

- 1 Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus  
US-A 4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704;  
EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605;  
5 EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870;  
EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341;  
EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873;  
EP-A 271,865 und EP-A 344,682.
- 10 Dipeptide könne als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide  
15 auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methyl-  
ester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert.-  
Butylester, Benzylester, Ethylamid, Semicarbazid oder  
 $\omega$ -Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamid.
- 20 Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch,  
Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei  
Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis  
25 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc,  
Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO<sub>2</sub>),  
Z(Hal<sub>n</sub>), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert.-Butyl, OBzl,  
ONbz1, OMBzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.
- 30 Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.
- 35 Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der

1 allgemeinen Formel I, welche saure Gruppen, z. B. Carb-  
oxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebil-  
det, wie z. B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch  
5 verträglichen organischen Aminen, wie z. B. Triethylamin,  
Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basische  
Gruppen, z. B. eine Aminogruppe, eine Amidinogruppe oder  
eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen  
10 Säuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphor-  
säure, und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie  
z. B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Malein-  
säure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder  
p-Toluolsulfonsäure Salze.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-  
mel I können optisch aktive Kohlenstoffatome, die unab-  
hängig voneinander R- oder S-Konfiguration haben können,  
enthalten und somit in Form reiner Enantiomerer oder  
reiner Diastereomerer oder in Form von Enantiomeren-  
20 gemischen oder Diastereomerengemischen vorliegen. Sowohl  
reine Enantiomere und Enantiomerengemische als auch Dia-  
stereomere und Diastereomerengemische sind Gegenstand der  
vorliegenden Erfindung.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel  
I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome ent-  
halten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorlie-  
gen. Auch diese Tautomeren sind Gegenstand der vorliegen-  
den Erfindung.

30 Wenn W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht, steht A bevorzugt für Me-  
thylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Cyclohexy-  
len, Phenylen, Phenylenmethyl oder Phenylenethenyl, wenn  
W für  $R^1-A-CH=C$  steht, steht A bevorzugt für Phenylen.

35

- 1 Y steht bevorzugt für eine Carbonylgruppe, Z bevorzugt für  $N(R^0)$ .
- B steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen oder Phenylen.
- 5 D steht bevorzugt für  $C(R^2)(R^3)$  oder  $N(R^3)$ .  
E steht bevorzugt für  $R^9NHS(O)_2$  oder  $R^{10}CO$ .  
R und  $R^0$  stehen bevorzugt unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder Benzyl.
- 10  $R^1$  steht bevorzugt für  $X-NH-C(=NH)$ ,  $X-NH-C(=NX)-NH$  oder  $X-NH-CH_2$ .  
X und  $X^1$  stehen bevorzugt für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl-carbonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyl-oxy- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl,  $X^1$  zudem für  $R^1-NH-C(=NR')$ , wobei  $R'$  und
- 15  $R''$  unabhängig voneinander die bevorzugten Bedeutungen von X haben.  
 $R^2$  steht bevorzugt für Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$ -Alkyl.  
 $R^3$  steht bevorzugt für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkynyl, Pyridyl,  $R^{11}NH$ ,  $R^4CO$ ,  $COOR^4$ ,  $CONHR^{14}$ ,  $CSNHR^{14}$ ,  $COOR^{15}$  oder  $CONHR^{15}$ ,
- 20  $R^{13}$  steht bevorzugt für Wasserstoff und insbesondere für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder Benzyl, wobei ein ganz besonders bevorzugter Alkylrest, für den  $R^{13}$  steht, der Methylrest ist.
- 25  $R^{15}$  steht bevorzugt für  $R^{16}-(C_1-C_3)$ -alkyl oder für  $R^{16}$ , besonders bevorzugt für  $R^{16}-(C_1)$ -alkyl oder  $R^{16}$ . Darüber hinaus bevorzugt steht  $R^{15}$  dann, wenn  $R^3$  für  $COOR^{15}$
- 30 steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest oder den 2-Bicyclo[3.2.1]octylrest, und steht  $R^{15}$  dann, wenn  $R^3$  für  $CONHR^{15}$  steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest, den 3-Noradamantylrest, und insbesondere den 1-Adamantylrest, den 2-Adamantyl-
- 35

1 rest, den 1-Adamantylmethylrest oder den 2-Adamantyl-  
methylrest.

5  $R^{16}$  steht bevorzugt für einen 7- bis 12- gliedrigen ver-  
brückten bicyclischen oder tricyclischen Rest, der gesät-  
tigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis  
vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe  
Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und  
der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschie-  
dene Substituenten aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und Oxo  
substituiert sein kann;

10 b, c und d stehen bevorzugt unabhängig voneinander für 1,  
e, g und h stehen bevorzugt unabhängig voneinander für  
ganze Zahlen von 0 bis 3.

15 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind  
solche, worin

W für  $R^1-A-CH=C$  und darin A für einen Phenylenrest steht  
oder W für  $R^1-A-C(R^{13})$  und darin A für einen zweiwertigen  
Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetra-  
methylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;

20 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen,  
Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen  
steht;

E  $R^9NHS(O)_2$  oder  $R^{10}CO$  bedeutet;

25 R und  $R^0$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -  
Alkyl oder Benzyl bedeuten;

$R^1$  für  $X-NH-C(=NH)$ ,  $X-NH-C(=NX)-NH$  oder  $X-NH-CH_2$  steht;

X für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkylcarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-  
carbonyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl  
oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl steht;

30  $R^2$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$ -alkyl steht;

$R^3$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes

$(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl,  $(C_3-C_8)$ -  
Cycloalkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinyl, Pyridyl,

$R^{11}NH$ ,  $R^4CO$ ,  $COOR^4$ ,  $CONHR^{14}$ ,  $CSNHR^{14}$ ,  $COOR^{15}$  und  $CONHR^{15}$

35



steht; und

- 1 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 3 stehen.

- 5 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin  $R^3$  für gegebenenfalls substituiertes  $(C_6-C_{14})$ -Aryl, für  $COOR^4$ , für  $R^{11}NH$  oder für  $CONHR^{14}$  steht, wobei  $-NHR^{14}$  für den Rest einer  $\alpha$ -Aminosäure, deren  $\omega$ -Amino- $(C_2-C_8)$ -alkylamid oder deren  $(C_1-C_8)$ -Alkylester oder deren  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylester steht. Der für  $-NHR^{14}$  stehende Rest einer  $\alpha$ -Aminosäure wird dabei formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Aminogruppe der Aminosäure erhalten. Darunter ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^3$  für  $CONHR^{14}$  steht, wobei  $-NHR^{14}$  für den Rest der  $\alpha$ -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren  $(C_1-C_8)$ -Alkylester oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_4)$ -alkylester steht.

- 20 Darüber hinaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin gleichzeitig  
W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht;  
Y für eine Carbonylgruppe steht;  
Z für  $N(R^0)$  steht;  
25 A für einen 1,4-Phenylenelement steht;  
B für einen Methylenrest steht;  
D für  $C(R^2)(R^3)$  steht;  
E für  $R^{10}CO$  steht;  
R und  $R^0$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
30  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, stehen;  
 $R^1$  für  $H_2N-C(=NH)$ ,  $H_2N-C(=NH)-NH$  oder  $H_2N-CH_2$  steht;  
 $R^2$  für Wasserstoff steht;  
 $R^3$  für den Rest  $CONHR^{14}$  steht;  
35  $R^{10}$  für Hydroxy oder  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, bevorzugt  $(C_1-C_4)$ -

- 1 Alkoxy, steht;  
R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl,  
insbesondere Methyl, steht;  
R<sup>14</sup> für Methyl steht, das durch Phenyl und Hydroxycarbo-  
5 nyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch  
Phenyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alk-  
oxycarbonyl, substituiert ist;  
b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.
- 10 Steht -NHR<sup>14</sup> für einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylester einer α-Amino-  
säure bzw. enthält R<sup>14</sup> einen Alkoxycarbonylrest, so ist  
der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl- oder tert.-  
Butylester bevorzugt, steht -NHR<sup>14</sup> für einen (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-  
15 Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylester einer α-Aminosäure, so ist der  
Benzylester bevorzugt.
- Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel  
I sind weiterhin solche, worin  
20 W für R<sup>1</sup>-A-CH=C und darin A für einen Phenylenrest steht  
oder W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) und darin A für einen zweiwertigen  
Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetra-  
methylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;  
B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen,  
25 Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen  
steht;  
E R<sup>10</sup>CO bedeutet;  
R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl bedeuten;  
30 R<sup>1</sup> für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH<sub>2</sub> steht;  
X für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-  
carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxycarbonyl  
oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxycarbonyl steht;  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht;  
R<sup>3</sup> für CONHR<sup>15</sup> steht;  
35 R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder R<sup>16</sup> steht, wobei R<sup>16</sup> für

1 einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder  
tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise  
ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder  
verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauer-  
5 stoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch  
einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituen-  
ten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein  
kann, und insbesondere R<sup>15</sup> für einen Adamantylrest oder  
einen Adamantylmethylrest steht;  
und e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen  
10 von 0 bis 3 stehen und b, c, und d für 1 stehen.

Unter diesen besonders bevorzugten, einen für R<sup>16</sup> stehen-  
den bicyclischen oder tricyclischen Rest enthaltenden  
Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ganz besonders  
15 bevorzugt solche, worin gleichzeitig  
W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;  
Y für eine Carbonylgruppe steht;  
Z für N(R<sup>0</sup>) steht;  
A für einen 1,4-Phenylrest steht;  
20 B für einen Methylenrest steht;  
D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;  
E für R<sup>10</sup>CO steht;  
R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder  
25 Ethyl, stehen;  
R<sup>1</sup> für H<sub>2</sub>N-C(=NH), H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH oder H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub> steht;  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
R<sup>3</sup> für den Rest CONHR<sup>15</sup> steht;  
R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
30 Alkoxy, steht;  
R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl,  
insbesondere Methyl, steht;  
R<sup>15</sup> für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethyl-  
rest steht;  
35 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

- Sodann sind besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I auch solche, worin gleichzeitig
- 1 W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht;  
Y für eine Carbonylgruppe steht;  
Z für  $N(R^0)$  steht;
- 5 A für einen 1,4-Phenylene-Rest steht;  
B für einen Methylenrest steht;  
D für  $C(R^2)(R^3)$  steht;  
E für  $R^{10}CO$  steht;  
R und  $R^0$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder
- 10  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, stehen;  
 $R^1$  für  $H_2N-C(=NH)$ ,  $H_2N-C(=NH)-NH$  oder  $H_2N-CH_2$  steht;  
 $R^2$  für Wasserstoff steht;  
 $R^3$  für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylen-dioxy, Hydroxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest,
- 15 einen  $(C_1-C_4)$ -Alkylrest, einen  $(C_2-C_4)$ -Alkenylrest, einen  $(C_2-C_4)$ -Alkinylrest oder einen  $(C_5-C_6)$ -Cycloalkylrest steht, und insbesondere  $R^3$  für einen Phenylrest steht;  
 $R^{10}$  für Hydroxy oder  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, insbesondere
- 20  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, steht, und bevorzugt  $R^{10}$  für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;
- 25  $R^{13}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;
- 30 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

Unter diesen besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind ganz besonders bevorzugt diejenigen, worin gleichzeitig

35

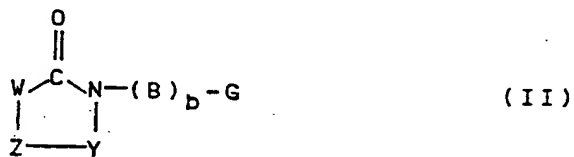
-23-

- W für  $R^1$ -A-C(CH<sub>3</sub>) steht;  
 1 Y für eine Carbonylgruppe steht;  
 Z für NH steht;  
 A für einen 1,4-Phenylene-Rest steht;  
 $R^1$  für einen Amino-imino-methyl-Rest steht;  
 5 B für einen Methylene-Rest steht;  
 D für CH(Phenyl) steht;  
 E für Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl  
 oder Isopropoxycarbonyl steht;  
 R für Wasserstoff steht;  
 10 b, c, d und h für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen.

Darüber hinaus bevorzugt sind von diesen ganz besonders  
 bevorzugten Verbindungen diejenigen, die an dem Chiralitätszentrum  
 15 in der 4-Position des Imidazolidin-Ringes und dem für D stehenden  
 chiralen Kohlenstoffatom jeweils eine einheitliche Konfiguration  
 aufweisen, insbesondere an dem für D stehenden Kohlenstoffatomen die S-Konfiguration.

Auch bei allen bevorzugten Ausführungsformen umfaßt die  
 20 vorliegende Erfindung natürlich, wie oben schon gesagt, die  
 physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen.

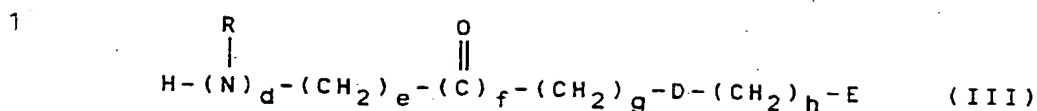
Verbindungen der Formel I können beispielsweise hergestellt  
 25 werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen  
 Formel II



30 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

35

-24-



5 wobei W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Aktivester oder gemischte Anhydride, oder für Isocyanato steht.

10 Zur Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit denen der allgemeinen Formel III verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden  
15 der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß vorhandene, nicht reagierende Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für die Carboxylgruppen der Verbindungen der  
20 Formel III, die bevorzugt als (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, Benzyl- oder tert.-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung durch Hydrierung gebildet werden. Nach der  
25 Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO<sub>2</sub>-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der  
30 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

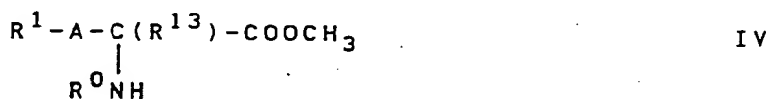
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen der

35

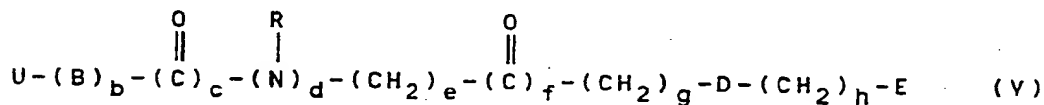
-25-

5-Ring-Heterocyclus einen Dioxo- oder Thioxo-oxo-substituierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht, können auch wie folgt erhalten werden:

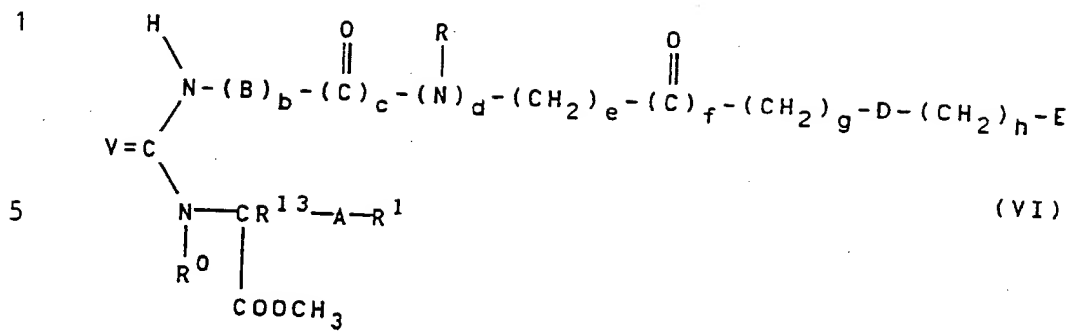
Durch Reaktion von  $\alpha$ -Aminosäuren oder N-substituierten  $\alpha$ -Aminosäuren oder bevorzugt deren Ester, z.B. der Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl- oder Benzylester, beispielsweise einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,



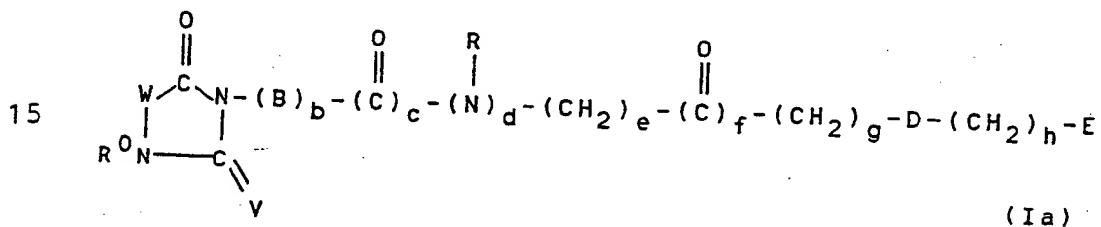
worin  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^{13}$  und A wie oben angegeben definiert sind, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat beispielsweise der allgemeinen Formel V,



worin B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und U Isocyanato, Isothiocyanato oder Trichlormethylcarbonylamino bedeutet, erhält man Harnstoff- oder Thioharnstoffderivate, beispielsweise der allgemeinen Formel VI,



für die die oben angegebenen Definitionen gelten und in  
 10 der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, die durch  
 Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen  
 zu Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



cyclisiert werden, in der V Sauerstoff oder Schwefel  
 20 bedeutet, W für  $\text{R}^1-\text{A}-\text{C}(\text{R}^{13})$  steht und für die ansonsten  
 die oben angegebenen Definitionen gelten.

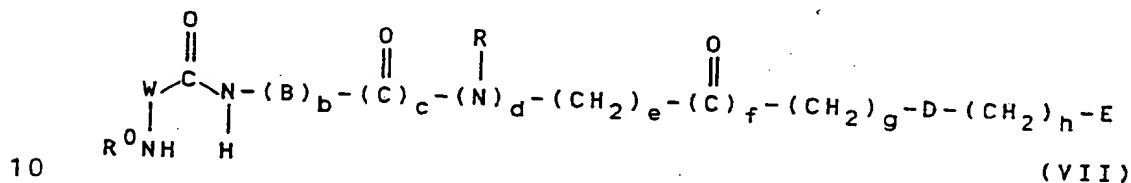
Während der Cyclisierung können Guanidinogruppen durch  
 Schutzgruppen, wie  $\text{NO}_2$  oder Mtr, blockiert werden. Ebenso  
 25 können Aminogruppen in der Seitenkette in geschützter  
 Form (Beispielsweise als Boc-oder Z-Derivat) oder noch  
 als  $\text{NO}_2$ - oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur  
 Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch  
 in die Amidinogruppe umgewandelt werden kann.

30

35



- 1 Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der  
allgemeinen Formel Ia, in der V Sauerstoff oder Schwefel  
bedeutet, W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht und für die ansonsten  
die oben angegebenen Definitionen gelten, ist die  
5 Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



- in der W für  $R^1-A-C(R^{13})$  steht und für die ansonsten die  
oben gegebenen Definitionen gelten, mit Phosgen, Thio-  
phosgen oder entsprechenden Äquivalenten (analog S. Gold-  
15 schmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575(1952), 217 -  
231, und C. Tropp, Chem. Ber. 61(1928), 1431 - 1439).

Für die Guanylierung und Nitroguanylierung der Amino-  
funktion können folgende Reagentien verwendet werden:

- 20 1. O-Methylisoharnstoff  
(S. Weiss und H. Krommer, Chemiker-Zeitung 98 (1974)  
617 - 618),  
2. S-Methylisothioharnstoff  
25 R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med.  
Chem. 20 (1977) 771 - 776),  
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff  
(L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959)  
30 1157),  
4. Formamidinsulfonsäure  
(K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrahedron  
Lett. 29 (1988) 3183 - 3186),

- 1 5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat  
(F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer.  
Chem. Soc. 75 (1953) 4053 - 4054),
- 5 6. N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharn-  
stoff  
(R.J. Bergeron und J.S. McManis, J. Org. Chem. 52  
(1987) 1700 - 1703),
- 10 7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcar-  
bonyl- und N,N'-Dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharn-  
stoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers,  
A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas,  
Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984) 531 - 542).

15 Amidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen  
durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Etha-  
nol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, Metha-  
nol oder Ethanol) und anschließende Aminolyse, z.B. durch  
Behandlung mit Ammoniak in Alkoholen wie z.B. Isopropa-  
nol, Ethanol oder Methanol, hergestellt werden (G. Wag-  
ner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974)  
20 12-15). Eine weitere Methode, Amidine herzustellen, ist  
die Anlagerung von H<sub>2</sub>S an die Cyanogruppe, gefolgt von  
einer Methylierung des entstandenen Thioamids und an-  
schließender Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent  
Nr. 235 866).

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre phy-  
siologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt  
am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Heilmittel  
für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form  
30 von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden,  
die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten  
und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis

1 mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder  
eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch ein-  
wandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zube-  
reitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.%  
5 der therapeutisch wirksamen Verbindung.

Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Ta-  
bletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und  
Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder  
Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden.  
10 Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form  
von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von In-  
jektions- oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods,  
perkutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, oder  
nasal, z. B. in Form von Nasalsprays, erfolgen.

15 Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in  
an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte an-  
organische oder organische Trägerstoffe verwendet werden.  
Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und  
20 Hartgelatine kapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke  
oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze  
etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und  
Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und  
flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als  
25 Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen  
eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glu-  
kose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung  
von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Gly-  
cerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für  
30 Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich Mischpoly-  
merisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und  
35

1 Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe,  
Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisie-  
rungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Ge-  
schmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungs-  
5 mittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lö-  
sungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depot-  
effekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen  
Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie  
können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemei-  
nen Formel I oder ihre pharmakologisch annehmbaren Salze  
10 und noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame  
Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind  
beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Dihy-  
15 droergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und  
ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin, Naf-  
tidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope Ver-  
bindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin und  
Lanato-Glykoside; Coronardilatatoren, wie Carbochromen;  
20 Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin; antianginöse Ver-  
bindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat,  
Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil;  $\beta$ -Blocker, wie  
Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Metoprolol und Penbu-  
tolol. Darüber hinaus lassen sich die Verbindungen bei-  
25 spielsweise auch mit nootrop wirksamen Substanzen, wie  
z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie Pirlin-  
dol, Sulpirid etc. kombinieren.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist  
30 in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten  
anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabrei-  
chung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugs-  
weise 0,3 bis 0,5 mg/kg, Körpergewicht zur Erzielung

1 wirksamer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Appli-  
kation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01  
bis 0,3 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg, Körper-  
gewicht. Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Appli-  
5 kation größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3, oder 4,  
Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls  
kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich  
werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder  
nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate ent-  
halten normalerweise 0,2 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis  
10 10 mg Wirkstoff der allgemeinen Formel I oder eines  
seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze pro Dosis.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-  
mel I haben die Fähigkeit, die Zell-Zell-Adhäsion zu  
15 hemmen, die auf der Interaktion von Arg-Gly-Asp-enthal-  
tenden Proteinen, wie Fibronectin, Fibrinogen oder des  
von Willebrand-Faktors, mit den sogenannten Integrinen  
beruhen. Integrine sind Transmembran-Glykoproteine,  
Rezeptoren für Arg-Gly-Asp-enthaltende Proteine  
20 (E. Ruoslahti und M. D. Pierschbacher, Science 238 (1987)  
491 - 497; D. R. Phillips, I. F. Charo, L. V. Parise und  
L. A. Fitzgerald, Blood 71 (1988) 831 -843). Außerdem  
hemmen sie die Bindung weiterer adhäsiver Proteine wie  
Vitronectin, Kollagen und Laminin an die entsprechenden  
25 Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-  
mel I hemmen die Thrombozytenaggregation, die Metasta-  
sierung von Karzinomzellen sowie die Osteoclastenbindung  
30 an die Knochenoberflächen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I finden akut  
Anwendung bei Thrombosegefahr und chronisch bei der  
Prävention der Arteriosklerose und Thrombose, z. B. bei  
35

1 der Therapie und Prophylaxe arterieller Gefäßerkrankun-  
gen, wie bei akutem Myokardinfarkt, Sekundärprävention  
des Myokardinfarkts, Reokklusionsprophylaxe nach Lyse und  
Dilatation (PTCA), instabiler Angina pectoris, transito-  
5 rischen ischämischen Attacken, Schlaganfall, koronarer  
Bypass-Operation einschließlich Reokklusionsprophylaxe  
bei Bypass, Lungenembolie, peripherer arterieller Ver-  
schlußkrankheit, dissezierendem Aneurysma; bei der Thera-  
pie venöser und mikrozirkulatorischer Gefäßerkrankungen,  
10 wie tiefer Venenthrombose, disseminierter intravaskulärer  
Gerinnung, postoperativem und post-partum Trauma, chirur-  
gischem oder infektiösem Schock, Septicämie oder bei Er-  
krankungen mit hyperreagiblen Thrombozyten, thromboti-  
scher thrombozytopenischer Purpura, Preeklampsie, prämen-  
15 struellem Syndrom, Dialyse oder extrakorporaler Zirkula-  
tion; eine weitere Anwendung ist bei der Krebsbehandlung  
gegeben, z.B. während Krebsoperationen und auch prophyl-  
aktisch bei Krebs. Ferner kann Osteoporose durch Hemmung  
der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche verhin-  
dert werden.

20 Geprüft werden die Verbindungen vor allem auf ihre hem-  
mende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der  
Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen (verwendet wer-  
den gelfiltrierte Blutplättchen aus humanem Spenderblut,  
25 die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden), sowie auf  
ihre in vivo-Wirkung zur Hemmung der Thrombozytenaggrega-  
tion und Thrombosehemmung.

#### Testmethode 1

30 Als funktioneller Test wird die Hemmung der Aggregation  
gelfiltrierter Human-Thrombozyten nach ADP- oder Throm-  
bin-Stimulierung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen  
gemessen. Angegeben ist der IC<sub>50</sub>-Wert der Hemmung  
[Literatur: Marguerie, G. A. et al., J. Biol. Chem. 254,  
35

-33-

1 5357-5363 (1979); Marguerie, G. A. et al., J. Biol. Chem.  
255, 154-161 (1980)].

5 Hierzu wurden Human-Thrombozyten aus plättchenreichem  
Plasma (PRP) durch Gelfiltration an Sepharose 2 B iso-  
liert. Die erhaltene Suspension von gelfiltrierte Plätt-  
chen (GFP), die  $3 \cdot 10^8$  Plättchen/ml enthielt, wurde in  
Gegenwart von 1 mg/ml Fibrinogen entweder mit 10  $\mu$ M ADP  
oder mit 0.1 U/ml Thrombin aktiviert und bei 37 °C bei  
1 000 Umdrehungen pro Minute in einem Aggregometer (PAP  
10 4, Biodata, Hatboro, PA, USA) gerührt. Als Maß für die  
Aggregation wird die maximale Zunahme der Lichtdurch-  
lässigkeit gemessen. Die Testsubstanzen wurden bei 37 °C  
2 min vor der Aktivierung mit ADP bzw. Thrombin zu den  
GFP gegeben. Die Hemmung der Aggregation wird als  
15  $IC_{50}$ -Wert angegeben, d. h. als die mittlere Konzentration  
an Testsubstanz, die für eine 50 %ige Hemmung in GFP-Pro-  
ben von 2-4 verschiedenen Spendern benötigt wird  
(halblogarithmische Dosis-Wirkungs-Beziehung).

20 Bei diesem Test wurden für die Verbindungen der nach-  
stehenden Beispiele folgende Ergebnisse erhalten:

Beispiel:	ADP stimuliert $IC_{50}$ ( $\mu$ M)	Thrombin stimuliert $IC_{50}$ ( $\mu$ M)
25		
1	0.04	0.05
6	2.5	0.8
7	0.3	0.3
8	0.15	0.1
30		
9	1.0	0.5
10	0.15	0.06
13	0.2	0.2
20	2.0	1.0
21	0.8	0.5

35

-34-

1	Beispiel:	ADP stimuliert	Thrombin stimuliert
		IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
	22	0.025	0.05
	23	0.03	0.05
5	24	0.055	0.08
	25	0.03	0.05
	26	0.02	0.04
	27	0.025	0.04
	28	0.025	0.04
10	29	0.05	0.04
	30	0.5	0.4
	31	3	0.6
	32	0.2	0.15
	33	0.5	0.2
15	34	2.5	1.5
	35	0.1	0.3
	36	0.2	0.15
	37	0.1	0.2
	38	0.3	0.35
20	39	0.08	0.15
	40	0.4	0.25
	41	0.1	0.15
	42	0.3	0.2
	43	0.5	0.5
25	44	0.4	0.2
	45	0.2	0.2
	46	0.1	0.1
	47	0.1	0.15
	48	2.0	0.8
30	49	0.6	0.2
	50	0.55	0.4
	52	0.5	0.4
	56	0.1	0.06
	57	6	5
35	58	0.02	0.025



-35-

1	Beispiel:	ADP stimuliert	Thrombin stimuliert
		IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
	59	50	40
	60	5	4
5	67	0.08	0.2
	68	0.05	0.045
	69	0.025	0.045
	70	0.065	0.07

## 10 Testmethode 2

Geprüft wird die Hemmung der Bindung von Fibrinogen an seinen Rezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) an intakten, gelfiltrierten Human-Thrombozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen. Angegeben ist der K<sub>i</sub>-Wert der Bindungshemmung von <sup>125</sup>I-Fibrinogen nach Stimulierung mit ADP (10 µM) [Literatur: Bennett, J. S.; Vilaire, G. J. Clin. Invest. 64, 1393-1401 (1979); Kornecki, E. et al., J. Biol. Chem. 256, 5696-5701 (1981)].

20 Hierzu wurden Human-Thrombozyten aus plättchenreichem Plasma (PRP) durch Gelfiltration an Sepharose 2 B isoliert. Es wurde eine Suspension von gelfiltrierten Plättchen (GFP) erhalten, die 4·10<sup>8</sup> Plättchen/ml enthielt. Die Plättchen wurden in Gegenwart von 40 nmol/l <sup>125</sup>I-Fibrinogen, 10 µM ADP und verschiedenen Konzentrationen der Tests substanz für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurden aliquote Teile von 100 µl auf 20 %ige Sucrose gegeben und die Plättchen durch 2 minütige Zentrifugation bei 12 000 Umdrehungen pro Minute sedimentiert. Der Überstand wurde sorgfältig und vollständig dekantiert und der verbliebene Bodensatz wurde in einem Gammazähler vermessen. Durch Subtraktion der Bindung in Gegenwart eines Überschusses (10 µM) von unmarkiertem Fibrinogen von der gesamten gebundenen Radioaktivität wurde die spezifische

-36-

1 Bindung ermittelt. Die Bindung wird in fmol  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen/ $10^8$  Plättchen angegeben. Die Dissoziationskonstante  $K_i$  für die Testsubstanz wurde aus den Verdrängungsexperimenten  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen vs. (nicht-markierte) Testsubstanz  
 5 durch eine Computeranalyse der Bindungsdaten bestimmt (Sigma-Plot).

Bei diesem Test wurden für die Verbindungen der nachstehenden Beispiele folgende Ergebnisse erhalten:

10	Beispiel:	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ ), ADP stimuliert
	1	0.0132
	56	0.0218
	57	1.97
15	58	0.0092

### Testmethode 3

Geprüft wird die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkte Hemmung der Bindung von Fibrinogen an seinen  
 20 Rezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) am isolierten Rezeptor, der aus humanen Thrombozyten isoliert und in Mikrotiterplatten immobilisiert wurde. Angegeben ist der  $K_i$ -Wert der Bindungshemmung von  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen [Literatur:  
 25 Fitzgerald, L.A. et al., Anal.Biochem. 151, 169-177 (1985) Pytela, R. et al., Science 231, 1559-1562 (1986); Charo, I.F. et al., J.Biol.Chem. 266, 1415-1421 (1991); Scarborough, R.M. et al., J.Biol.Chem. 266, 9359-9362 (1991)]. Bei diesem Test wurden für die Verbindungen der  
 30 nachstehenden Beispiele folgende Ergebnisse erhalten:

35

-37-

	Beispiel:	$K_i$ (nM), ADP stimuliert
1	1	0.172
	13	0.748
	21	1.9
5	22	0.15
	25	0.175
	27	0.107
	26	0.117
	28	0.078
10	39	0.948
	40	1.99
	46	1.23
	56	0.486
	57	37.3
15	58	0.172

**B E I S P I E L E**

Die Produkte wurden über Massenspektren und/oder NMR-Spektren identifiziert.

20

Beispiel 1:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

25

1a. (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin

20 g (138 mMol) p-Acetylbenzonitril, 115,6 g Ammoniumcarbonat (1.21 Mol) und 11,6 g Kaliumcyanid (178 mMol) werden in 600 ml einer Mischung aus 50% Ethanol und 50% Wasser gelöst. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 55°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird mit 6 N HCl auf pH = 6,3 eingestellt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 22,33 g (75%).

1b. ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

1,068 g Natrium (46,47 mMol) werden unter Stickstoff in 110 ml abs. Methanol gelöst. Die klare Lösung wird mit 10 g (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin (46,47 mMol) versetzt und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Man gibt 7,75 g (46,68 mMol) Kaliumiodid zu und tropft innerhalb einer Stunde eine Lösung von 4,53 ml Chloressigsäure-methylester (51,3 mMol) in 5 ml Methanol zu. Es wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und eingeengt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäureethylester (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 8,81 g (66%).

1c. ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

Eine Suspension von 4 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (13,92 mMol) in 60 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt. Trockenes HCl-Gas wird in die Suspension eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorliegt. Die ethanolische Lösung wird mit 200 ml Diethylether versetzt und über Nacht bei 4°C stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,96 g (77 %).

1d. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydrochlorid

3,96 g ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-

-39-

1 hydrochlorid (10,7 mMol) werden in 40 ml Isopropanol sus-  
pendiert und mit 11,9 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak in  
Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden  
bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und dann mit  
200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abge-  
5 saugt und im Hochvakuum getrocknet.  
Ausbeute: 3,27 g (89 %).

1e. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid  
10 3,27 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-hydro-  
chlorid (9,6 mMol) werden in 50 ml konzentrierter Salz-  
säure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden er-  
hitzt und dann eingeengt.  
15 Ausbeute: 2,73 g (87 %).

1f. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-  
glycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid  
20 Zu einer Lösung von 1 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-  
phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-  
hydrochlorid (3,06 mMol), 1,27 g H-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Phg-OBu<sup>t</sup>-  
Hydrochlorid (3,06 mMol) und 413 mg HOBt in 10 ml Di-  
methylformamid gibt man bei 0°C 673 mg DCC (3,06 mMol).  
25 Man läßt eine Stunde bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtempe-  
ratur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz übers  
Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab  
und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz  
über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Was-  
30 ser (8,5:1,5:0,15:0,15) chromatographiert.  
Ausbeute: 920 mg Öl (enthält noch Essigsäure).

1g. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-  
35

glycin

1 920 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-  
glycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid werden in einer  
5 Mischung aus 5,4 ml Trifluoressigsäure, 0,6 ml Wasser und  
0,6 ml Dimercaptoethan gelöst. Man läßt eine Stunde bei  
Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein.  
Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit  
einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chroma-  
tographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz wer-  
10 den eingengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und  
gefrieretrocknet.

Ausbeute: 390 mg

$[\alpha]_D = +1,3^\circ$  (c = 1, in Methanol, 25°C).

15 Beispiel 2:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-  
glycin

20 2a. ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimida-  
zolid in-1-yl)-essigsäure-methylester

3 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazoli-  
din-1-yl)-essigsäure-methylester (10,4 mMol) werden unter  
Argon in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Im  
25 Argon-Gegenstrom werden 275,5 mg einer Natriumhydrid-Dis-  
persion in Mineralöl (11,4 mMol) zugegeben. Das Reak-  
tionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.  
Anschließend versetzt man mit 721 µl Methyliodid (11,4  
mMol). Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und  
30 dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die  
Lösung wird konzentriert. Zur Reinigung wird die Substanz  
über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäureethylester  
(9,5:0,5) chromatographiert. Die Fraktionen mit der  
reinen Substanz werden eingengt.

35

-41-

1 Ausbeute: 2,14 g Öl (68 %).

2b. ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-  
ester-hydrochlorid

5 Eine Lösung von 2,56 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-3,4-di-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester  
(8,5 mMol) in 40 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt.  
Trockenes HCl-Gas wird in die Lösung eingeleitet wobei  
10 die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im  
IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorliegt. Die  
ethanolische Lösung wird auf 20 ml eingeeengt und mit 200  
ml Diethylether versetzt. Die Suspension wird eingeeengt  
und im Hochvakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 2,27 g (76 %).

2c. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-  
ester-hydrochlorid

20 2,26 g ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-  
methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-  
ester-hydrochlorid (6,4 mMol) werden in 25 ml Isopropanol  
suspendiert und mit 7,2 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak  
in Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2,5  
Stunden bei 50°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und  
25 dann mit 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag  
wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,03 g (45 %).

30 2d. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dime-  
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid

1 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-di-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methyl-  
ester-hydrochlorid (3,14 mMol) werden in 20 ml konzen-  
trierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum  
35

-42-

Sieden erhitzt und dann eingeeengt.

1 Ausbeute: 770 mg (81 %).

2e. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid

5 Zu einer Lösung von 340 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (1 mMol), 415 mg H-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Phg-OBu<sup>t</sup>-Hydrochlorid (1 mMol) und 135 mg HOBt in 7 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 220 mg DCC (1 mMol). Man  
10 setzt 0,13 ml N-Ethylmorpholin, zu bis ein pH von 5,0 erreicht ist, und läßt eine Stunde bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz übers Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den  
15 Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.  
20 Ausbeute: 377 mg (57%).

2f. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

25 370 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid (0,53 mMol) werden in einer Mischung aus 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml Wasser und 0,4 ml Dimercaptoethan gelöst. Man läßt  
30 eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in  
35



-43-

Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 210 mg eines weißen Feststoffes (72 %).

$[\alpha]_D = -2,8^\circ$  ( $c = 1$ , in Methanol,  $23^\circ\text{C}$ ).

Beispiel 3:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-dimethylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 1,47 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (4,4 mMol), 1,45 g H-Asp(OMe)-Phg-OMe-Hydrochlorid (4,4 mMol) und 600 mg HOBt in 15 ml Dimethylformamid gibt man bei  $0^\circ\text{C}$  977 mg DCC (5,66 mMol). Man läßt eine Stunde bei  $0^\circ\text{C}$  und 8 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Man saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8:2:0,15:0,15) und anschließend in Methylenchlorid/Methanol/Eisessig (30:10:0,5) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand

wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 437 mg eines weißen Feststoff (16 %).

Beispiel 4:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester-hydrochlorid

4a. (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-phenylglycin-isopropylester

20 g Z-Phg-OH (70 mMol) werden in einer Mischung aus 26 ml Isopropanol und 26 ml Pyridin gelöst. Man setzt eine Lösung von 31,5 ml 50% Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester und 350 mg DMAP zu und rührt für 24 Stunden bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird anschließend im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird zwischen

1 Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische  
Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g  
Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1  
Liter Wasser), einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung und  
mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über  
5 Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 16,74 g Öl (73 %)

4b. L-Phenylglycin-isopropylester-hydrochlorid

16,74 g (N-Benzyloxycarbonyl)-L-phenylglycin-isopropyl-  
10 ester (51 mMol) werden in Methanol gelöst und an der  
Autobürette unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei  
einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert.  
Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das  
Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether  
15 verrieben.

Ausbeute: 9,21 g eines weißen Feststoffes (79 %).

4c. L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-isopropylester-hydrochlorid

1000 ml Isopropanol werden auf -10°C abgekühlt und lang-  
20 sam mit 31 ml (0,16 Mol) Thionylchlorid versetzt. In die  
Lösung werden 40 g L-Asparaginsäure (0,3 Mol) eingetra-  
gen. Das Gemisch wird 6 Stunden bei 40°C gerührt. An-  
schließend läßt man den Ansatz übers Wochenende bei Raum-  
temperatur stehen. Die Lösung wird auf ein Volumen von  
25 250 ml eingeengt und mit 500 ml Diethylether versetzt.  
Der Niederschlag wird abgesaugt. Das Filtrat wird weiter  
eingeengt und weiteres Rohprodukt wird durch Zugabe von  
Diethylether ausgefällt. Zur Reinigung werden 20 g des  
Rohproduktes auf einer Säule mit 1 kg saurem Aluminium-  
30 oxid gereinigt.

Ausbeute: 8,55 g

4d. (N-Benzyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C<sub>β</sub>-isopropyl-  
ester-cyclohexylaminsalz

-45-

1 8,55 g L-Asparaginsäure-C $\beta$ -isopropylester-hydrochlorid  
(48,8 mMol) werden in einem Gemisch aus 110 ml Wasser und  
110 ml Dioxan gelöst und mit 4,1 g (48,8 mMol) Natrium-  
hydrogencarbonat versetzt. Man setzt 13,4 g N-(Benzyloxy-  
carbonyl-oxy)-succinimid (53,8 mMol) zu und rührt für 1  
5 Stunde bei Raumtemperatur. Durch Zugabe von 10 g Natrium-  
hydrogencarbonat wird der pH auf einen Wert von 8 einge-  
stellt. Der Ansatz wird 5 Stunden bei Raumtemperatur ge-  
rührt und dann eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen  
Essigsäureethylester und 2 N HCl verteilt. Die organische  
10 Phase wird mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat  
getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl (12,35 g)  
löst man in 300 ml Diethylether. Zu der Lösung wird  
Cyclohexylamin zugetropft, bis ein pH von 8,0 erreicht  
wird. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Diethyl-  
15 ether gewaschen.  
Ausbeute: 12,84 g (64%).

4e. (N-Benzyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C $\beta$ -isopropyl-  
ester

20 12,84 g (N-Benzyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C $\beta$ -iso-  
propylester-cyclohexylamin-salz (31,4 mMol) werden in 250  
ml Essigsäureethylester suspendiert. Die Suspension wird  
mit 15,7 ml einer 2 N Schwefelsäure (31,4 mMol) und  
Wasser ausgeschüttelt, bis eine klare Lösung entsteht.  
25 Die organische Phase wird mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung  
(100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst  
in 1 Liter Wasser) gewaschen, über Natriumsulfat  
getrocknet und eingeeengt.  
Ausbeute: 8,22 g Öl (85%).

4f. (N-Benzyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C $\beta$ -isopropyl-  
ester-L-phenylglycin-isopropylester

Zu einer Lösung von 8 g Z-L-Asp(OiPr)-OH (25,86 mMol),  
5,94 g H-Phg-OiPr (25,86 mMol) und 3,49 g HOBt in 100 ml

35

lin und 5,69 g DCC (25,86 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst und die organische Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser), mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester (7:3) chromatographiert. Ausbeute: 10,28 g (82 %).

15 4g. L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-isopropylester-L-phenylglycin-isopropylester-hydrochlorid

10,28 g (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-asparaginsäure-C<sub>β</sub>-isopropylester-L-phenylglycin-isopropylester (21,2 mMol) werden in 250 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

25 Ausbeute: 6,56 g eines weißen Feststoffes (80 %).

4h. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-diisopropylester-hydrochlorid

30 Zu einer Lösung von 2 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäurehydrochlorid (6,12 mMol), 2,37 g H-Asp(OiPr)-Phg-OiPr-Hydrochlorid (6,12 mMol) und 826,3 mg HOBt in 15 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 1,35 g DCC (6,12 mMol).

35

-47-

1 Man läßt eine Stunde bei 0°C und 5 Stunden bei Raumtempe-  
ratur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht  
im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt  
das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über  
Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser  
5 (8,5:1,5:0,15:0,15) chromatographiert. Die Fraktionen  
mit der reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand  
wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 1,03 g eines weißen Feststoff (27%).  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = - 9,3° (c = 1, in Methanol, 24°C).

10

Beispiel 5:

((R,S)-4-(4-(Methoxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-  
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-  
phenylglycin-diisopropylester  
15 700 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-  
glycin-diisopropylester-hydrochlorid (1,1 mMol; siehe  
Beispiel 4) werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und  
mit 457,4 µl (3,3 mMol) Triethylamin und 212,6 µl Chlor-  
20 ameisensäuremethylester (2,75 mMol) versetzt. Man läßt 8  
Stunden bei Raumtemperatur rühren und anschließend über  
Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch  
wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rück-  
stand wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen  
25 und die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethyl-  
ester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden ver-  
einigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Zur  
Reinigung wird die amorphe Substanz über Kieselgel mit  
Methylenchlorid/Methanol (20:1) chromatographiert. Die  
30 Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt. Der  
ölige Rückstand wird mit Diethylether verrieben und der  
Niederschlag wird abgesaugt.  
Ausbeute: 410 mg eines weißen Feststoffes (55%).

35

Beispiel 6:

1 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-2-benzyloxycarbonyl-amino-propionsäure

5 6a. 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester

5 g 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure (21 mMol; Bachem Chemie) werden in 50 ml Dioxan suspendiert und unter Kühlung mit 5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die leicht gelbliche Lösung wird mit Trockeneis gekühlt und mit 50 ml kondensiertem Isobutylen versetzt. Man schüttelt 3 Tage bei Raumtemperatur im Autoklaven unter Stickstoff bei einem Druck von 20 Atmosphären. Anschließend wird überschüssiges Isobutylen mit einem Stickstoffstrom ausgetrieben. Die Lösung wird mit 2 M Natriumcarbonat-Lösung (ca. 70 ml) auf einen pH von 10 eingestellt und dreimal mit jeweils 200 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 4,31 g Öl (70%).

6b. 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-2-benzyloxy-carbonylamino-propionsäure-tert.butylester-hydrochlorid

25 Zu einer Lösung von 600 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (1,84 mMol; siehe Beispiel 1), 542 mg 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert-butylester (1,84 mMol) und 249 mg HOBt in 5 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 405 mg DCC (1,84 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 6 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz

1 über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/  
Wasser (8,5:1,5:0,15:0,15) chromatographiert.  
Ausbeute: 680 mg Öl (enthält noch Essigsäure).

5 6c. 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure

670 mg 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert.butylester-hydrochlorid werden in einer Mischung von 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml Wasser und 0,4 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen werden gefriergetrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der  
10 reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 350 mg  
15  $[\alpha]_D = -12,4^\circ$  (c = 1, in Methanol, 25°C).

25 Beispiel 7:

2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-propionsäure-hydrochlorid

30 7a. 2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-propionsäure-tert.butylester-dihydrochlorid

930 mg 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyl-  
35

1 oxycarbonyl-amino-propionsäure-tert.butylester-hydro-  
chlorid (siehe Beispiel 6b) werden in 25 ml Methanol ge-  
löst und an der Autobürette unter Zugabe von 2 N methano-  
lytischer HCl bei einem pH von 4,6 über Pd/Aktivkohle kata-  
lytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur ab-  
5 gesaugt und das Filtrat gefriergetrocknet. Zur Reinigung  
wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Me-  
thanol/Eisessig/Wasser (9:4:0,3:0,65) chromatographiert.  
Ausbeute: 300 mg eines weißen Feststoffes (42 %).

10 7b. 2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-  
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-pro-  
ponsäure-hydrochlorid

290 mg 2-Amino-3-(((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phe-  
nyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-  
15 propionsäure-tert.butylester-dihydrochlorid werden in  
einer Mischung von 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml  
Wasser und 0,3 ml Dimercaptoethan gelöst. Man rührt eine  
Stunde bei Raumtemperatur und engt im Wasserstrahlvakuum  
ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und die  
20 wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert.  
Die organische Phase wird einmal mit Wasser gewaschen und  
die vereinigten wäßrigen Phasen werden gefriergetrocknet.  
Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit  
einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser  
25 chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz  
werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und  
gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 39 mg eines weißen Feststoffes (15%).

30 Beispiel 8:

((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimid-  
azolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

35 8a. ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-



-51-

imidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-acetat

1 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (3,48 mMol; siehe Beispiel 1) werden in einer Mischung aus 8 ml Ethanol und 2 ml 50 %-iger Essigsäure gelöst. Die Lösung wird mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur im Schüttelautoklaven bei einem Druck von 3 bar hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat wird eingeeengt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (8:2) chromatografiert.

Ausbeute: 800 mg (79 %).

8b. ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid.

750 mg ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-acetat (2,57 mMol) werden in 15 ml konzentrierter HCl gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 700 mg ( 87 %).

8c. ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure

300 mg ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (0,96 mMol) werden in einer Mischung aus 2 ml Dioxan und 1 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 1 N NaOH (ca. 1 ml) auf einen pH von 8,0 eingestellt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Es werden unter Rühren 230 mg Di-tert-butyl-dicarbonat (1,05 mMol) zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 3 Stunden. Der pH wird dabei durch kontinuierliche Zugabe von 1 N NaOH (ca. 1,2 ml) auf einem Wert von 8,0 gehalten.

ten. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wird unter Kühlung ( $0^{\circ}\text{C}$ ) mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser) auf einen pH von 2,0 eingestellt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Man schüttelt die vereinigten organischen Phasen mit Wasser aus und trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat. Die organische Phase wird eingeeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 340 mg (94%).

8d. ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester

Zu einer Lösung von 300 mg ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure (0,8 mMol), 332 mg H-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Phg-OBu<sup>t</sup>-Hydrochlorid (0,8 mMol) und 108 mg HOBt in 3 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 104 µl N-Ethylmorpholin und 176 mg DCC (0,9 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 4,5 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 320 mg Öl (54%).

8e. ((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-  
imidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

270 mg ((R,S)-4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester (0,51 mmol) werden in einer Mischung aus 1,8 ml Trifluoressigsäure, 0,2 ml Wasser und 0,2 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach

-53-

1 einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahl-  
vakuum eingengt. Zur Reinigung wird die Substanz an  
Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol  
und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der  
reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand wird in  
5 Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 160 mg (59%)

$[\alpha]_D = + 1,7^\circ$  (c = 1, in Methanol, 23°C).

Beispiel 9:

10 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimi-  
dazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonylamino-  
propionsäure

15 9a. 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-di-  
oxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonyl-  
amino-propionsäure-tert.-butylester

Zu einer Lösung von 726 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-  
methyl)-benzyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-  
hydrochlorid (2,5 mMol; siehe EP-A-0530505), 736 mg  
20 3-Amino-2-L-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-tert.-  
butylester (2,5 mMol) und 338 mg HOBt in 10 ml Dimethyl-  
formamid gibt man bei 0°C 550 mg DCC (2,7 mMol). An-  
schließend läßt man eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei  
Raumtemperatur rühren. Man läßt den Ansatz über Nacht im  
25 Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das  
Filtrat ein. Der Rückstand wird mit Natriumhydrogencarbo-  
nat-Lösung und anschließend mit Wasser verrieben. Das  
verbleibende Öl wird in Methanol gelöst und der unlös-  
liche Rückstand (Harnstoff) abfiltriert. Die Lösung wird  
30 eingengt.

Ausbeute: 1,2 g (85%).

35 9b. 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-di-  
oxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonyl-

amino-propionsäure

1 1,2 g 3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-2,5-  
dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-benzyloxycarbonyl-  
amino-propionsäure-tert.-butylester werden in einer Mi-  
5 schung von 10,8 ml Trifluoressigsäure und 0,8 ml Wasser  
gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Was-  
serstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Di-  
ethylether verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt.  
Zur Reinigung wird die Substanz (380 mg) an Sephadex LH20  
10 in einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser  
chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz  
werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und  
gefriergetrocknet.

Ausbeute: 56 mg (5%).

15 Beispiel 10:

((R,S)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-  
lidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

20 10a. ((R,S)-4-(4-Benzyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-  
phenylglycin-di-tert.-butylester

300 mg (0,625 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzyloxycarbonyl-guan-  
idino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essig-  
säure (Bsp. 11e) werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst  
25 und bei 0°C mit 145 mg (0,7 mMol) DCC und 85 mg (0,625  
mMol) HOBt versetzt. Man rührt 1 Stunde nach, gibt 260 mg  
(0,625 mMol) H-Asp(OBu<sup>t</sup>)-Phg-OBu<sup>t</sup>-hydrochlorid und 86,4  
mg (0,75 mMol) N-Ethylmorpholin zu. Man rührt 4 Stunden  
bei Raumtemperatur, engt ein, löst in Essigester, saugt  
30 ab und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogen-  
carbonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung, trocknet  
und engt ein. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und  
abgesaugt.

Ausbeute. 370 mg (74%).

35

1 10b. ((R,S)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-  
imidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin  
370 mg (0,46 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-  
5 L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester werden mit  
3.7 ml 90%iger Trifluoressigsäure 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung anschließend im Hochvakuum  
eingengt. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol gelöst,  
mit 50 mg 10%-Pd auf Kohle versetzt und bei Raumtempera-  
10 tur hydriert. Nach vollständiger Reaktion wird vom Katalysator abfiltriert, eingengt und der Rückstand zur Reinigung an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig,  
n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen  
mit der reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand  
15 wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.  
Ausbeute. 123 mg (48%)  
Schmelzpunkt: 180°C

Beispiel 11:

20 ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-  
glycin-dimethylester

25 11a. (R,S)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-  
lidin

20,8 g (0,32 mol) Kaliumcyanid und 96,1 g (1 mol) Ammoniumcarbonat werden in 250 ml Wasser gelöst und vorsichtig zu 49,5 g (0,3 mol) 4-Nitroacetophenon, in 250 ml  
Ethanol gelöst, zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei 50°C,  
30 kühlt ab und saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht  
mit Diethylether nach.

Ausbeute: 56,2 g (80%)

Schmelzpunkt: 237-240°C

1 11b. ((R,S)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-  
lidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3,5 g (0,15 Mol) Natrium werden unter Stickstoff-Atmo-  
sphäre in 400 ml Methanol gelöst. Dann werden 35,3 g  
(0.15 mol) 4-((R,S)-4-Nitro-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-  
5 imidazolidin zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluß  
erhitzt. Nach Zugabe von 24,9 g (0,15 Mol) Kaliumiodid  
und 16.3 g (0.15 Mol) Chloressigsäuremethylester wird  
weitere 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und  
abgesaugt. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand  
10 mit tert.-Butylmethylether verrührt, abgesaugt und  
getrocknet.

Ausbeute: 37,9 g (82 %)

Schmelzpunkt: 177-178°C

15 11c. ((R,S)-4-(4-Amino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazo-  
lidin-1-yl)-essigsäure-methylester

Zu einer Suspension aus 7,4 g Calciumchlorid, 37 g Zink-  
staub, 11 ml Wasser und 7,4 ml Essigsäure werden vorsich-  
tig 22,2 g (72,2 mMol) ((R,S)-4-(4-Nitro-phenyl)-4-  
20 methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester  
in 600 ml Ethanol gegeben. Die Mischung wird 4 Stunden  
unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert in der Hitze ab,  
engt das Filtrat ein und versetzt den verbleibenden Rück-  
stand mit Essigsäureethylester und Natriumhydrogencarbo-  
25 nat. Die organische Phase wird abgetrennt und eingeeengt.  
Ausbeute: 12,2 g (61 %)

30 11d. ((R,S)-4-(4-Benzylloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3,0 g (10,8 mMol) ((R,S)-4-(4-Amino-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester und  
2,4 g (10,8 mMol) Benzylloxycarbonyl-S-methyl-isothio-  
harnstoff werden in 30 ml Methanol und 2,2 ml Essigsäure  
24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen  
35

-57-

1 wird der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, die  
organische Phase mit saurem Wasser extrahiert, neutral  
gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird über Kiesel-  
gel mit Essigester: Methanol = 9:1 chromatographiert.  
Ausbeute: 2.85 g (58%)

5 11e. ((R,S)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure

2,81 g ( 6,2 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guani-  
dino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essig-  
10 säure-methylester werden mit 23 ml Wasser, 15 ml 6 N  
Salzsäure und 60 ml Essigsäure 3 Stunden bei 85°C ge-  
rührt. Nach dem Einengen wird der Rückstand gefrierge-  
trocknet. Das Produkt wird zur Reinigung an Sephadex LH20  
mit einer homogenen Mischung von Butanol/Eisessig/Wasser  
15 chromatographiert.

Ausbeute: 850 mg (31 %)

20 11f. ((R,S)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-  
phenylglycin-dimethylester

500 mg (1,13 mMol) ((R,S)-4-(4-Benzoyloxycarbonyl-guani-  
dino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essig-  
säure werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Ab-  
kühlung auf 0°C werden 153 mg (1,13 mMol) HOBt und 256 mg  
25 (1,24 mMol) DCC zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei 0°C,  
gibt 374 mg (1,13 mMol) H-Asp(OMe)-Phg-OMe-hydrochlorid  
und 0,17 ml (1,36 mMol) N-Ethylmorpholin zu und rührt  
über Nacht bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Dicyclo-  
hexylharnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Hoch-  
30 vakuum eingeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester  
gelöst und die organische Phase mit Natriumhydrogencar-  
bonatlösung und Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen, ge-  
trocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel  
mit einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol =

5.1 chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen  
Substanz werden eingeengt und gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 620 mg (77 %)

Beispiel 12:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-methylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 653 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (2 mMol), 358 mg (R,S)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-methylester (2 mMol) und 270 mg HOBt in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 440 mg DCC (2 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz (1,8 g) an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 597 mg (61 %).

Beispiel 13:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid

580 mg (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-methylester-hydrochlorid (1,19 mMol) werden in 55 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 5,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird eingeengt. Zur Reinigung wird die Substanz (540 mg)



-59-

an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 477 mg (85 %).

$[\alpha]_D = + 2,5^\circ$  (c = 1, in Wasser, 23°C).

Beispiel 14:

((R,S)-4-(4-Guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-dimethylester-hydrochlorid

Beispiel 15:

((R,S)-4-(4-Methoxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylalanin-diethylester

Beispiel 16:

$N_\alpha$ -tert.-Butyloxycarbonyl- $N_\beta$ -(((R,S)-4-(4-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-hydrazino-essigsäure

Beispiel 17:

$N_\alpha$ -Benzyloxycarbonyl- $N_\beta$ -(((R,S)-4-(4-benzyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-hydrazino-essigsäure-methylester

Beispiel 18:

$N_\beta$ -tert.-Butyloxycarbonyl- $N_\alpha$ -(((R,S)-4-(4-benzyloxycarbonyl-guanidino-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-hydrazino-essigsäure

Beispiel 19:

(S)-2-tert.-Butyloxycarbonylamino-6-((R,S)-4-(4-(amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-

1 1-yl)-hexansäure

Beispiel 20:

5  $N_{\alpha}$ -((4-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyliden)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)- $N_{\beta}$ -(tert.-butyloxycarbonyl)-hydrazino-essigsäure

Die Verbindungen der Beispiele 21 und 22 sind Diastereomere.

10 Beispiel 21

((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

15 Diastereomer I

Das Diastereomeren-Gemisch von ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin (Beispiel 1) wird durch  
20 Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 $\mu$ m) unter Verwendung eines Wasser/Acetonitril-Gemisches (880 ml Wasser; 120 ml Acetonitril; 1 ml Tri-fluoressigsäure) als Laufmittel getrennt. Fraktionen, die  
25 den zuerst von der Säule eluierenden Peak enthalten, werden eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -14° (c = 1, in Wasser, 30°C).

FAB-MS: 539 (M+H)<sup>+</sup>

30

Beispiel 22:

((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

35

-61-

## 1 Diastereomer II

5 Analog Beispiel 21 wird das Diastereomer II aus dem Diastereomeren-Gemisch von ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10µm) isoliert. Dazu werden die Fraktionen eingeengt, die den als zweiten von der Säule eluierenden Peak enthalten. Der Rückstand  
10 wird in wenig Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

[α]<sub>D</sub> = +20° (c = 1, in Wasser, 30°C).

FAB-MS: 539 (M+H)<sup>+</sup>

15 Beispiel 23:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-methylester

20 FAB-MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 24:

25 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 466 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 25:

30 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 629 (M+H)<sup>+</sup>

35

1 Beispiel 26:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-cyclopropyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

5 26a. 4-Cyanphenyl-cyclopropyl-methanon

22,5 g 4-Bromphenyl-cyclopropyl-methanon (100 mMol) und 10,3 g CuCN (100 mMol) werden 15 ml DMF gelöst und 4 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man läßt auf 10 70°C abkühlen und gießt die Suspension in eine Lösung aus 40 g Eisen-(III)-chlorid, 10 ml konz. HCl und 60 ml Wasser. Es wird 20 Minuten bei 70°C gerührt. Man extrahiert dreimal mit je 90 ml Toluol. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 250 ml 2N Salzsäure sowie mit 250 ml 2N 15 Natronlauge gewaschen und eingeengt. Der feste Rückstand wird mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute 14,57 g (85%)

FAB-MS: 172 (M+H)<sup>+</sup>

20 26b. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-cyclopropyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Die Synthese erfolgt ausgehend von 4-Cyanphenyl-cyclopropyl-methanon analog zu Beispiel 1.

25 FAB-MS: 565 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 27:

30 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Die Synthese erfolgt ausgehend von 1-(4-Bromphenyl)-1-

-63-

propanon analog zu Beispiel 26.

FAB-MS: 553 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 28:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-benzyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Die Synthese erfolgt ausgehend von 2-Phenyl-1-(4-Bromphenyl)-1-ethanon analog zu Beispiel 26.

FAB-MS: 615 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 29:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-tert.-butyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

29a. 4-Bromphenyl-tert.-butyl-methanon

21 g frisch gepulvertes, wasserfreies Kaliumhydroxid (375 mMol) werden mit 50 ml wasserfreiem Toluol überschichtet. Man setzt 20 mg 18-Krone-6 (0,75 mMol) sowie 9,95 g 4-Bromacetophenon (50 mMol) zu. Es wird auf 70°C erwärmt. Man versetzt die Reaktionslösung langsam mit 24,94 ml Iodmethan (395 mMol) und rührt 3,5 Stunden bei 70°C. Die organische Phase wird mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt (11,46 g) wird nochmals nach obigem Verfahren alkyliert, da die Umsetzung noch nicht vollständig abgelaufen war. Das erhaltene Produkt (10,86 g) wird durch Hochvakuumdestillation mittels einer Silbermantelkolonne gereinigt. Ausbeute: 3,9 g (32 %)

FAB-MS: 242 (M+H)<sup>+</sup>

1

29b. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-tert.-butyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

5

Die Synthese erfolgt ausgehend von 4-Bromphenyl-tert.-butyl-methanon analog zu Beispiel 26.

FAB-MS: 581 (M+H)<sup>+</sup>

10

Beispiel 30:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-pentyl-carbonylamino-propionsäure

15

FAB-MS: 475 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 31:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-pentylcarbonylamino-propionsäure

20

FAB-MS: 489 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 32:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-butylsulfonylamino-propionsäure

25

FAB-MS: 497 (M+H)<sup>+</sup>

30

Beispiel 33:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-2-butyl-sulfonylamino-propionsäure

35

-65-

1 FAB-MS: 511 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 34:

2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-  
5 dioxoimidazolidin-1-yl)-N-((R,S)-1-benzyloxycarbonyl-2-  
(3-phenylureidosulfonyl)-ethyl)-acetamid

FAB-MS: 650 (M+H)<sup>+</sup>

10 Beispiel 35:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-  
(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-propionsäure

15 FAB-MS: 484 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 36:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-  
20 (4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-propionsäure

FAB-MS: 484 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 37:

25 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-  
(4-ethoxy-phenyl)-propionsäure

FAB-MS: 482 (M+H)<sup>+</sup>

30

Beispiel 38:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-  
(1-naphthyl)-propionsäure

35

1 FAB-MS: 488 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 39:

5 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3-nitrophenyl)-propionsäure

FAB-MS: 483 (M+H)<sup>+</sup>

10 Beispiel 40

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(4-hydroxycarbonyl-phenyl)-propionsäure

15 FAB-MS: 482 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 41:

20 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3-benzyloxy-phenyl)-propionsäure

FAB-MS: 544 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 42:

25 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3-hydroxycarbonyl-phenyl)-propionsäure

FAB-MS: 482 (M+H)<sup>+</sup>

30

Beispiel 43:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3-phenoxy-phenyl)-propionsäure

35



1 FAB-MS: 530 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 44:

5 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propionsäure

FAB-MS: 528 (M+H)<sup>+</sup>

10 Beispiel 45:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(4-hydroxy-phenyl)-propionsäure

15 FAB-MS: 454 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 46:

20 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(4-phenyl-phenyl)-propionsäure

FAB-MS: 514 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 47:

25 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-(3-pyridyl)-propionsäure

FAB-MS: 439 (M+H)<sup>+</sup>

30

Beispiel 48:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-buttersäure

35

FAB-MS: 376 (M+H)<sup>+</sup>

1

Beispiel 49:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-cyclohexyl-propionsäure

5

FAB-MS: 444 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 50:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

10

FAB-MS: 452 (M+H)<sup>+</sup>

15

Beispiel 51:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

20

FAB-MS: 480 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 52:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

25

FAB-MS: 466 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 53:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

30

35

-69-

1 FAB-MS: 494 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 54:

5 (R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

FAB-MS: 466 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 55:

10 (S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

15 Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer II des Beispiels 58.

340 mg (S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure (0,78 mmol) (Beispiel 58) werden in 60 ml 2N ethanolischer HCl-Lösung gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man engt ein und löst den Rückstand in Wasser. Die Lösung wird filtriert und gefriergetrocknet.

20 Ausbeute: 375 mg eines weißen Feststoffs (96 %).

25  $[\alpha]_D = -55,5^\circ$  (c = 1, in Wasser, 21°C).

FAB-MS: 466 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 56:

30 (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid

12,37 g (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-

35

1 phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid (26,6 mmol)  
(Beispiel 71) werden in 200 ml konzentrierter Salzsäure  
gelöst und 7,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelas-  
sen. Die Lösung wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit  
200 ml konzentrierter Salzsäure versetzt, 7,5 Stunden bei  
5 Raumtemperatur stehen gelassen und die Lösung eingeeengt.  
Es werden 11,6 g Rohprodukt erhalten.

Zur Reinigung wird ein Teil der Substanz (255 mg) an  
Sephadex LH20 in einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol  
10 und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der  
reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in  
Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 232 mg.

FAB-MS: 438 (M+H)<sup>+</sup>

15

Beispiel 57:

Diastereomer I:

(S)-3-(((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-  
20 propionsäure

Das Diastereomeren-Gemisch von (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-  
imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-  
yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Bei-  
25 spiel 56) wird durch Chromatographie an einer LiChroprep-  
RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 µm) unter Verwendung eines  
Wasser/Acetonitril-Gemisches (920 ml Wasser; 80 ml Aceto-  
nitril; 1 g Ammoniumacetat) als Laufmittel getrennt. Dazu  
werden auf eine Säule mit einem Füllvolumen von 450 ml  
30 jeweils 500 mg des Diastereomeren-Gemisches aufgetragen.  
Fraktionen, die den zuerst von der Säule eluierenden Peak  
enthalten, werden eingeeengt. Durch dreimaliges Gefrier-  
trocknen wird das Ammoniumacetat entfernt.

35

-71-

Ausbeute pro Säulenlauf: 245 mg (49 %)

$[\alpha]_D = -110.4^\circ$  ( $c=1$ , in Wasser,  $30^\circ\text{C}$ )

FAB-MS: 438 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Beispiel 58:

Diastereomer II:

(S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure

Analog Beispiel 57 wird das Diastereomer II aus dem Diastereomeren-Gemisch von (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Beispiel 56) durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10  $\mu\text{m}$ ) isoliert. Dazu werden die Fraktionen eingengt, die den als zweiten von der Säule eluierenden Peak enthalten. Durch dreimaliges Gefriergetrocknen wird das Ammoniumacetat entfernt.

Ausbeute pro Säulenlauf: 200 mg (40 %).

$[\alpha]_D = -62.8^\circ$  ( $c=1$ , in Wasser,  $30^\circ\text{C}$ )

FAB-MS: 438 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Beispiel 59:

Diastereomer III:

(R)-3-(((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure

145 mg des Diastereomeren-Gemisches von (R)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Beispiel 61) werden durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10  $\mu\text{m}$ ) analog Beispiel 57 getrennt. Fraktionen, die den zuerst von der Säule eluierenden Peak enthalten, werden eingengt. Durch dreimaliges Gefriertrocknen wird das Ammo-

Diastereomer IV:

(R)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure

10

Analog Beispiel 59 wird das Diastereomer IV aus dem Diastereomeren-Gemisch von (R)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid (Beispiel 15 61) durch Chromatographie an einer LiChroprep-RP-18-Reversed-Phase-Säule (10 µm) isoliert. Dazu werden die Fraktionen eingeengt, die den als zweiten von der Säule eluierenden Peak enthalten. Durch dreimaliges Gefrier-trocknen wird das Ammoniumacetat entfernt.

20 Ausbeute: 63 mg (43 %).

$[\alpha]_D^{25} = +51.4^\circ$  (c=1, in Wasser, 30°C)

FAB-MS: 438 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 61:

25 (R)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-hydrochlorid.

30 Die Substanz wird analog zu den Beispielen 71 und 56 dargestellt. Dabei geht man bei der Synthese von (S)-Phenylglycin aus.

FAB-MS: 438 (M+H)<sup>+</sup>

35

-73-

Beispiel 62:

- 1 Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer I des Beispiels 57.

5 (S)-3-(((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

FAB-MS: 466 (M+H)<sup>+</sup>

10 Beispiel 63:

Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer II des Beispiels 58.

15 (S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-methylester-hydrochlorid

FAB-MS: 452 (M+H)<sup>+</sup>

20 Beispiel 64:

Die Verbindung ist abgeleitet vom Diastereomer II des Beispiels 58.

25 (S)-3-(((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-isopropylester-hydrochlorid

FAB-MS: 480 (M+H)<sup>+</sup>

30 Beispiel 65:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-(N-methyl-amino))-3-(3-pyridyl)-propionsäure

35

FAB-MS: 453 (M+H)<sup>+</sup>

1

Beispiel 66:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-(N-methyl-amino))-3-phenyl-propionsäure

5

FAB-MS: 452 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 67:

10

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-propionsäure

FAB-MS: 482 (M+H)<sup>+</sup>

15

Beispiel 68:

(2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-1-adamantyl-amid

20

68a. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-1-adamantyl-amid.

Zu einer Suspension von 4,2 g 2-L-Asp(OBu<sup>t</sup>)-OH (13 mMol),  
25 1,97 g 1-Aminoadamantan (13 mMol) und 1,76 g HOBt (13 mMol) in 140 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 1,69 ml N-Ethylmorpholin (13 mMol) und 2,86 g DCC (13 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht  
30 stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird mit Essigsäure-ethylester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit  
35 einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung (100 g Kaliumsulfat und



-75-

1 50 g Kaliumhydrogensulfat gelöst in 1 Liter Wasser), mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein.

5 Ausbeute: 6,21 g (Rohprodukt).

68b. L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-1-adamantylamid-hydrochlorid.

10 6,21 g (N-Benzyloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-1-adamantylamid (Rohprodukt) werden in 50 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2N methanolischer HCl bei einem pH von 4.6 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über  
15 Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 4 g (85 % bezogen auf eingesetztes  
20 Z-L-Asp(OBu<sup>t</sup>)-OH); FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 323.

68c. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-1-adamantylamid-hydrochlorid.

25 Zu einer Suspension von 654 mg 2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (2 mMol; siehe Beispiel 1), 718 mg L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-1-adamantylamid-hydrochlorid (2 mMol) und 270 mg HOBt (2 mMol) in 20  
30 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 0,26 ml N-Ethylmorpholin (2 mMol) und 440 mg DCC (2 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht bei Raum-

35

temperatur stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das  
1 Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogen-  
carbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird  
mit Pentanol ausgeschüttelt. Die organische Phase wird  
mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser  
5 ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natrium-  
sulfat und engt ein. Der Rückstand wird mit Diethylether  
verrieben, abgesaugt und getrocknet.  
Ausbeute: 1,35 g (Rohprodukt).

10 68d. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-  
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-1-  
adamantyl-amid.

1,35 g (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-  
15 methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-  
C<sub>β</sub>-tert.-butylester-1-adamantyl-amid-hydrochlorid werden  
in einer Mischung von 12,15 ml Trifluoroessigsäure, 1,35  
ml Wasser und 1,35 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach einer  
Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahlvakuum  
20 eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben,  
abgesaugt und getrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz  
an Sephadex LH20 in einer Mischung aus Eisessig,  
n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen  
mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der Rückstand  
25 wird in Wasser unter Zusatz von etwas Essigsäure gelöst  
und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,02 g; FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 539

#### Beispiel 69

30 (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-  
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-2-adaman-  
tyl-amid

35 69a. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-

-77-

butylester-2-adamantyl-amid

1

Zu einer Suspension von 4,2 g Z-L-Asp(OBu<sup>t</sup>)-OH (13 mMol),  
2,44 g 2-AminoAdamantan-hydrochlorid (13 mMol) und 1,76 g  
HOBt (13 mMol) in 40 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C  
5 1,69 ml N-Ethylmorpholin (13 mMol) und 2,86 g DCC  
(13 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei  
Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz  
über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das  
Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogen-  
10 carbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird  
mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die organische  
Phase wird mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung, mit  
Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausge-  
schüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat  
15 und engt ein.

Ausbeute: 6,32 g (Rohprodukt).

69b. L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-2-adamantyl-  
amid-hydrochlorid.

20

6,32 g (N-Benzoyloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-  
butylester-2-adamantyl-amid (Rohprodukt) werden in 50 ml  
Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von  
2N methanolischer HCl bei einem pH von 4.6 über  
25 Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird  
über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der  
Rückstand wird in Diethylether gelöst und eingengt. Es  
wird ein amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4 g (85 % bezogen auf eingesetztes  
30 Z-L-Asp(OBu<sup>t</sup>)-OH); FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 323

69c. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-  
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-C<sub>β</sub>-  
tert.-butylester-2-adamantyl-amid-hydrochlorid

35

1 Zu einer Suspension von 654 mg 2-((R,S)-4-(4-(Amino-  
imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-  
1-yl)-essigsäurehydrochlorid (2 mMol; siehe Beispiel 1),  
5 718 mg L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-2-adamantyl-  
amid-hydrochlorid (2mMol) und 270 mg HOBt (2mMol) in  
20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 0,26 ml N-Ethyl-  
morpholin (2 mMol) und 440 mg DCC (2 mMol). Man läßt eine  
Stunde bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren.  
Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht bei Raumtem-  
10 peratur stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das  
Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogencar-  
bonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird mit  
Pentanol ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit  
einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser ausge-  
15 schüttelt. Man trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat  
und engt ein. Der Rückstand wird mit Diethylether ver-  
rieben, abgesaugt und getrocknet.  
Ausbeute: 1,27 g (Rohprodukt).

20 69d. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-  
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-2-  
adamantyl-amid

1,27 g 2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-  
25 4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-  
C<sub>β</sub>-tert.-butylester-2-adamantyl-amid-hydrochlorid werden  
in einer Mischung von 11,43 ml Trifluoroessigsäure,  
1,27 ml Wasser und 1,27 ml Dimercaptoethan gelöst. Nach  
einer Stunde bei Raumtemperatur wird im Wasserstrahl-  
30 vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether  
verrieben, abgesaugt und getrocknet. Zur Reinigung wird  
die Substanz an Sephadex LH20 in einer Mischung aus  
Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die

35

-79-

1 Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der  
Rückstand wird in Wasser unter Zusatz von etwas Essig-  
säure gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 615,8 mg; FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 539

5 Beispiel 70

(2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-  
dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-(1-adamantyl-  
methyl)-amid.

10 70a. (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-  
butylester-(1-adamantylmethyl)-amid

Zu einer Suspension von 3,91 g Z-L-Asp(OBu<sup>t</sup>)-OH  
(12,1 mMol), 2 g 1-Aminomethyl-adamantan (12,1 mMol) und  
15 1,63 g HOBt (12,1 mMol) in 60 ml Dimethylformamid gibt  
man bei 0°C 2,66 g DCC (12,1 mMol). Man läßt eine Stunde  
bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschlie-  
ßend läßt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den  
Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Der Rückstand  
20 wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und  
die wäßrige Phase wird mit Essigsäureethylester ausge-  
schüttelt. Die organische Phase wird mit einer Kaliumhy-  
drogensulfat-Lösung, mit Natriumbicarbonat-Lösung und mit  
Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem  
25 Natriumsulfat und engt ein.

Ausbeute: 6 g (Rohprodukt).

30 70b. L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-(1-adamantyl-  
methyl)-amid-hydrochlorid

6 g (N-Benzylloxycarbonyl)-L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-  
butylester-(1-adamantylmethyl)-amid (Rohprodukt) werden  
in 50 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter  
Zugabe von 2N methanolischer HCl bei einem pH von 4,6  
35

1 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator  
wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingengt.  
Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt  
und getrocknet.

5 Ausbeute: 3,85 g (85 % bezogen auf eingesetztes  
Z-L-Asp(OBu<sup>t</sup>)-OH); FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 337.

10 70c. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-  
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-C<sub>β</sub>-  
tert.-butylester-(1-adamantylmethyl)-amid-hydrochlorid

15 Zu einer Suspension von 654 mg 2-((R,S)-4-(4-(Amino-  
imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-  
yl)-essigsäure-hydrochlorid (2 mMol; siehe Beispiel 1),  
746 mg L-Asparaginsäure-C<sub>β</sub>-tert.-butylester-(1-adamantyl-  
methyl)-amid-hydrochlorid (2 mMol) und 270 mg HOBt (2  
mMol) in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 0,26 ml  
N-Ethylmorpholin (2 mMol) und 440 mg DCC (2 mMol). Man  
läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur  
20 rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht bei  
Raumtemperatur stehen, saugt den Niederschlag ab und engt  
das Filtrat ein. Der Rückstand wird in Natriumhydrogen-  
carbonat-Lösung aufgenommen und die wäßrige Phase wird  
mit Pentanol ausgeschüttelt. Die organische Phase wird  
25 mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser  
ausgeschüttelt. Man trocknet über wasserfreiem  
Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird mit  
Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.  
Ausbeute: 1,28 g (Rohprodukt).

30 70d. (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-me-  
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspartyl-(1-  
adamantylmethyl)-amid

-81-

1 1,28 g (2-((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-  
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl)-L-aspar-  
tyl- $C_{\beta}$ -tert.-butylester-(1-adamantylmethyl)-amid-  
5 hydrochlorid werden in einer Mischung von 11,52 ml Tri-  
fluoroessigsäure, 1,28 ml Wasser und 1,28 ml Dimercapto-  
ethan gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird  
im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit  
Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Zur  
Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 in einer  
10 Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatogra-  
phiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden  
eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser unter Zusatz von  
etwas Essigsäure gelöst und gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 841,1 mg; FAB-MS  $(M + H)^+ = 553$ .

15 Beispiel 71

(S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-  
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-  
propionsäure-ethylester-hydrochlorid

20 71a. (R)-2-Amino-2-phenylethanol

20 g (920 mMol) Lithiumborhydrid werden in 420 ml absolu-  
tem Tetrahydrofuran gelöst. Man tropft unter Rühren  
233,5 ml (1,84 Mol) Trimethylchlorsilan zu und setzt  
anschließend portionsweise innerhalb von 4 Stunden 69,5 g  
25 (0,46 Mol) (R)-Phenylglycin zu. Das Reaktionsgemisch wird  
über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann setzt man  
690 ml Methanol zu, rührt für 2 Stunden bei Raumtempera-  
tur und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird unter  
Rühren in 690 ml 20%iger wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung  
30 gelöst. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigsäure-  
ethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen  
werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat ge-  
trocknet und im Vakuum eingeengt.  
Ausbeute: 41,2 g (65,3 %); FAB-MS  $(M + H)^+ = 138$ .

35

71b. (R)-2-Benzyloxycarbonylamino-2-phenylethanol

1 40,5 g (295 mMol) (R)-2-Amino-2-phenylethanol werden in  
385 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Man setzt unter  
Rühren bei 0°C 73,5 g N-(Benzyloxycarbonyl-oxy)-succin-  
5 imid (295 mMol) zu und rührt für 1 Stunde bei 0°C. Das  
Eisbad wird entfernt und der Ansatz für 48 h bei Raum-  
temperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird im  
Vakuum eingengt und der Rückstand anschließend in 500 ml  
Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase  
wird zweimal mit 10%iger wäßriger Citronensäure-Lösung  
10 sowie einmal mit Wasser gewaschen. Man trocknet über  
wasserfreiem Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene  
kristalline Rohprodukt (82,3 g) wird erneut in Essig-  
säureethylester gelöst. Die organische Phase wird zweimal  
mit 10%iger wäßriger Citronensäure-Lösung sowie einmal  
15 mit Wasser gewaschen. Anschließend kristallisiert man aus  
Essigsäureethylester/Petrolether um.

Ausbeute: 74,6 g (93,3 %); FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 272.

71c. ((R)-2-Benzyloxycarbonylamino-2-phenyl-ethyl)-4-  
20 methylphenylsulfonat

53,9 g (R)-2-Benzyloxycarbonylamino-2-phenylethanol  
(198,7 mMol) werden in einer Mischung aus 500 ml Methy-  
lenchlorid sowie 80,3 ml (993,5 mMol) Pyridin gelöst. Man  
setzt unter Rühren bei 0°C 45,5 g (238,4 mMol) Tosyl-  
25 chlorid in 240 ml Methylenchlorid zu und läßt 7 Stunden  
bei Raumtemperatur rühren. Es werden weitere 11,36 g  
Tosylchlorid (59,61 mMol) zugesetzt. Man läßt 5 Stunden  
bei 0°C rühren. Der Ansatz wird dann über Nacht bei Raum-  
temperatur stehen gelassen und im Vakuum eingengt. Der  
30 Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die  
organische Phase wird dreimal mit 10%iger wäßriger  
Citronensäure-Lösung und zweimal Wasser gewaschen, über  
Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der  
Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt, mit  
35



-83-

1 Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid getrock-  
net. Ausbeute: 60,9 g (72 %). Die Mutterlauge wird einge-  
engt, in n-Heptan/Essigsäureethylester (6:4) aufgenommen  
und über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 3,5 g  
(4,2 %).

5 Gesamtausbeute: 64,4 g (76,2 %); FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 426.

71d. (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propionitril  
60,5 g ((R)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-phenyl-ethyl)-4-  
methylphenylsulfonat (142,2 mMol) werden in 675 ml Di-  
10 methylformamid gelöst. Man setzt 13,9 g Kaliumcyanid  
(213,3 mMol), 5,64 g 18-Krone-6 (21,33 mMol) und 520 mg  
Kaliumiodid (3,13 mMol) zu und rührt 20 Stunden bei 50°C.  
Die Reaktionslösung wird in 500 ml Eiswasser gegossen und  
anschließend 5 Stunden bei 0°C gerührt. Man saugt ab und  
15 löst den Niederschlag in Essigsäureethylester. Die orga-  
nische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über  
Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der  
Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt, mit  
Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid ge-  
20 trocknet.

Ausbeute: 25,3 g (63,5 %); FAB-MS (M + H)<sup>+</sup> = 281.

71e. (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propionsäure-  
ethylester

25 15 g (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propionitril  
(53,51 mMol) werden in einer Mischung aus 110 ml absolu-  
tem Ethanol und 30 ml Dioxan suspendiert. Unter Rühren  
und Kühlung leitet man bei 10 - 15°C HCl-Gas ein. Nach  
kurzer Zeit bildet sich eine klare Lösung. Man leitet  
30 weiter HCl-Gas unter Kühlung ein, bis im Dünnschicht-  
chromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen  
werden kann. Es wird dann für 15 Minuten Stickstoff durch  
die Reaktionslösung geleitet und anschließend im Vakuum  
eingeengt. Der Rückstand wird bis zur bleibenden Trübung  
35

mit Wasser versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur und extrahiert anschließend die wäßrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in

Essigsäureethylester/Petrolether (1:1) aufgenommen und über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 10,55 g (60 %); FAB-MS  $(M + H)^+ = 328$ .

71f. (S)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

10,29 g (S)-3-Benzylloxycarbonylamino-3-phenyl-propionsäure-ethylester (31,44 mMol) werden in 125 ml Ethanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2N ethanolischer HCl bei einem pH von 4 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 5,05 g (70 %); FAB-MS  $(M + H)^+ = 194$ .

71g. (S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetylamino)-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 26,14 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-hydrochlorid (80 mMol) (Beispiel 1), 18,37 g (S)-3-Amino-3-phenyl-propionsäure-ethylester-hydrochlorid (80 mMol) und 10,8 g HOBt in 400 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 10,4 ml N-Ethylmorpholin (80 mMol) sowie 17,6 g DCC (80 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird der ölige Rückstand (89 g) an Sephadex LH20 in einer Mischung aus

-85-

1 Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die  
Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeengt. Der  
Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.  
Ausbeute: 35 g (94 %); FAB-MS  $(M + H)^+ = 466$ .

5

10

15

20

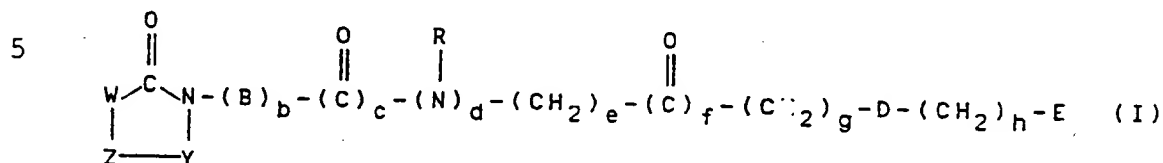
25

30

35

# PATENTANSPRÜCHE

1. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I,



worin

- 10 W für  $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$  oder  $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$  steht;  
 Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;  
 Z für  $\text{N(R}^0)$ , Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;  
 15 A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{-Cycloalkylen}$ , Phenylen, Phenylen- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-phenyl}$ , Phenylen- $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$  oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten  
 20 Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;  
 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenylen}$ , Phenylen, Phenylen- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkylen-phenyl}$  bedeutet;  
 25 D für  $\text{C(R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $\text{N(R}^3)$  oder  $\text{CH=C(R}^3)$  steht;  
 E Tetrazolyl,  $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P(O)}$ ,  $\text{HOS(O)}_2$ ,  $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$  oder  $\text{R}^{10}\text{CO}$  bedeutet;  
 30 R und  $\text{R}^0$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ , gegebenenfalls substituiertes  $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$  oder im Arylrest gegebenen-

- falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeuten;
- 1 R<sup>1</sup> für X-NH-C(=NH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> oder X<sup>1</sup>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> steht, wobei p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 stehen kann;
- 5 X Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyloxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O), Cyano, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;
- 10 X<sup>1</sup> eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- 15 R<sup>2</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;
- 20 R<sup>3</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinylcarbonyl,
- 25 Pyridyl, R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>14</sup>, CONHR<sup>14</sup>, CSNHR<sup>14</sup>, COOR<sup>15</sup>, CON(CH<sub>3</sub>)R<sup>15</sup> oder CONHR<sup>15</sup> bedeutet;
- R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup>' substituiert sein kann;
- 30 R<sup>4</sup>' Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl,
- 35 (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylamino-

1 carbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das  
im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mer-  
capto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, ge-  
gebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Halo-  
5 R<sup>5</sup> gen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R<sup>5</sup> bedeutet;  
gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, im  
Arylrest gegebenenfalls substituierendes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, einen mono- oder bityklischen 5- bis  
12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch,  
10 teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und  
der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene  
Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und  
Schwefel enthalten kann, einen Rest R<sup>6</sup> oder einen  
Rest R<sup>6</sup>CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig  
15 davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch  
gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro,  
Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;  
R<sup>6</sup> für R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, R<sup>7</sup>O oder R<sup>7</sup>S steht oder eine Aminosäure-  
seitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen  
20 Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkylierten oder N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alky-  
lierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der  
im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die  
Peptidbindung zu -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, sowie  
25 deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier  
funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder  
Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funk-  
tionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche  
Schutzgruppen geschützt sein können;  
30 R<sup>7</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbo-  
nyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkylcarbonyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyloxy-  
carbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch  
35

- 1 eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die  
Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach,  
durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino  
und Trifluormethyl substituiert sein können, einen  
5 natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Imino-  
säure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder  
N-((C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten) Azaaminosäure-  
oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch sub-  
stituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu  
10 -NH-CH<sub>2</sub>- reduziert sein kann, bedeutet;  
R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-  
iertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,  
bedeutet;  
15 R<sup>9</sup> Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylaminocar-  
bonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenen-  
falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylaminocarbonyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  
(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;  
20 R<sup>10</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,  
gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryloxy, Amino  
oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl)-amino bedeutet;  
R<sup>11</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, R<sup>12</sup>CO, gegebenenfalls  
25 substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-S(O)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl-  
S(O)<sub>2</sub>, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes  
(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub> bedeutet;  
R<sup>12</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl,  
(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes  
30 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert  
sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-  
Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl)-  
amino bedeutet;

falls substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet;

5 R<sup>14</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>28</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl-amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-alkylaminocarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, HOS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, R<sup>9</sup>NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, (R<sup>8</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und R<sup>5</sup> substituiert sein kann;

15 R<sup>15</sup> für R<sup>16</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl oder für R<sup>16</sup> steht;

20 R<sup>16</sup> für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

25 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

30 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0 bis 6 stehen können;

wobei aber, wenn gleichzeitig W für R<sup>1</sup>-A-CH oder R<sup>1</sup>-A-CH=C steht, D für N(R<sup>3</sup>) steht und c, d und f für 0 stehen, dann nicht R<sup>3</sup> für COOR<sup>a</sup> oder CONHR<sup>b</sup> stehen kann,

35



1 wobei  $R^a$  für Methyl steht, das durch einen 9-Fluorenyl-  
Rest substituiert ist, und  $R^b$  für Methyl steht, das durch  
einen Phenylrest und eine Methoxycarbonylgruppe substi-  
tuiert ist;  
5 und wobei, wenn gleichzeitig W für  $R^1$ -A-CH oder  $R^1$ -A-CH=C  
steht, D für  $C(R^2)(R^3)$  steht,  $R^2$  für Wasserstoff oder  
Phenyl steht und e, f und g für 0 stehen, dann nicht  $R^3$   
für Wasserstoff,  $COOR^4$ ,  $CONHR^4$  oder  $CON(CH_3)R^4$  oder, wenn  
auch gleichzeitig Z für eine Methylengruppe steht, für  
10  $CONHR^c$  stehen kann, wobei  $R^4$  für Wasserstoff, unsubsti-  
tuiertes  $(C_1-C_{28})$ -Alkyl oder  $(C_1-C_{28})$ -Alkyl, das aus-  
schließlich durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$ ,  
einfach oder mehrfach substituiert ist, steht, und  $R^c$  für  
Methyl steht, das durch einen Phenylrest und eine Amino-  
carbonylaminosulfonylgruppe substituiert ist;  
15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß  
Anspruch 1, worin  
20 W für  $R^1$ -A-CH=C und darin A für einen Phenylenrest steht  
oder W für  $R^1$ -A- $C(R^{13})$  und darin A für einen zweiwertigen  
Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetra-  
methylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;  
B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen,  
Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen  
25 steht;  
E  $R^9NHS(O)_2$  oder  $R^{10}CO$  bedeutet;  
R und  $R^0$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -  
Alkyl oder Benzyl bedeuten;  
 $R^1$  für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH<sub>2</sub> steht;  
30 X für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkylcarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-  
carbonyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl  
oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl steht;  
 $R^2$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$ -alkyl steht;  
 $R^3$  für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes  
35

1 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-  
Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, Pyridyl,  
R<sup>11</sup>NH, R<sup>4</sup>CO, COOR<sup>4</sup>, CONHR<sup>14</sup>, CSNHR<sup>14</sup>, COOR<sup>15</sup> und CONHR<sup>15</sup>  
steht; und  
5 e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen von 0  
bis 3 stehen.

3. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß  
Anspruch 1 und/oder 2, worin R<sup>3</sup> für gegebenenfalls  
substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, für COOR<sup>4</sup>, für R<sup>11</sup>NH oder  
10 für CONHR<sup>14</sup> steht, wobei -NHR<sup>14</sup> für den Rest einer  
 $\alpha$ -Aminosäure, deren  $\omega$ -Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamid oder  
deren (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylester oder deren (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylester steht und bevorzugt R<sup>3</sup> für CONHR<sup>14</sup>  
steht, wobei -NHR<sup>14</sup> für den Rest der  $\alpha$ -Aminosäuren Valin,  
15 Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder  
deren (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylester oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
alkylester steht.

20 4. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß  
einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin gleich-  
zeitig  
W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;  
Y für eine Carbonylgruppe steht;  
Z für N(R<sup>0</sup>) steht;  
25 A für einen 1,4-Phenylenelement steht;  
B für einen Methylenrest steht;  
D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;  
E für R<sup>10</sup>CO steht;  
R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
30 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder  
Ethyl, stehen;  
R<sup>1</sup> für H<sub>2</sub>N-C(=NH), H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH oder H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub> steht;  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
R<sup>3</sup> für den Rest CONHR<sup>14</sup> steht;  
35

-93-

1  $R^{10}$  für Hydroxy oder  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, bevorzugt  $(C_1-C_4)$ -  
Alkoxy, steht;  
 $R^{13}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder Benzyl,  
insbesondere Methyl, steht;  
5  $R^{14}$  für Methyl steht, das durch Phenyl und Hydroxycarbo-  
nyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch  
Phenyl und  $(C_1-C_8)$ -Alkoxycarbonyl, bevorzugt  $(C_1-C_4)$ -Alk-  
oxycarbonyl, substituiert ist;  
b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

10

5. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß  
Anspruch 1 und/oder 2, worin  
W für  $R^1-A-CH=C$  und darin A für einen Phenylenrest steht  
oder W für  $R^1-A-C(R^{13})$  und darin A für einen zweiwertigen  
15 Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetra-  
methylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;  
B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen,  
Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen  
steht;  
20 E  $R^{10}CO$  bedeutet;  
R und  $R^0$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  
 $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten;  
 $R^1$  für  $X-NH-C(=NH)$ ,  $X-NH-C(=NX)-NH$  oder  $X-NH-CH_2$  steht;  
X für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkylcarbonyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy-  
25 carbonyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyloxy- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl  
oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -alkoxycarbonyl steht;  
 $R^2$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_8)$ -Alkyl steht;  
 $R^3$  für  $CONHR^{15}$  steht;  
 $R^{15}$  für  $R^{16}-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $R^{16}$  steht, wobei  $R^{16}$  für  
30 einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder  
tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise  
ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder  
verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff,  
Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch

35

1 durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene  
Substituenten aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Oxo  
substituiert sein kann, und insbesondere R<sup>15</sup> für einen  
Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;  
und e, g und h unabhängig voneinander für ganze Zahlen  
5 von 0 bis 3 stehen und b, c, und d für 1 stehen.

6. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß  
einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 und 5, worin  
gleichzeitig  
10 W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;  
Y für eine Carbonylgruppe steht;  
Z für N(R<sup>0</sup>) steht;  
A für einen 1,4-Phenylenelement steht;  
B für einen Methylenrest steht;  
15 D für C(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) steht;  
E für R<sup>10</sup>CO steht;  
R und R<sup>0</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder  
Ethyl, stehen;  
20 R<sup>1</sup> für H<sub>2</sub>N-C(=NH), H<sub>2</sub>N-C(=NH)-NH oder H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub> steht;  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht;  
R<sup>3</sup> für den Rest CONHR<sup>15</sup> steht;  
R<sup>10</sup> für Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
Alkoxy, steht;  
25 R<sup>13</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder Benzyl,  
insbesondere Methyl, steht;  
R<sup>15</sup> für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethyl-  
rest steht;  
b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
30 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

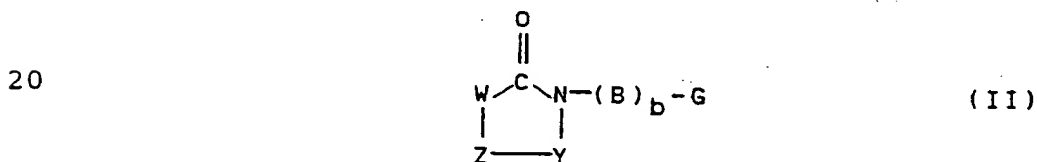
7. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß  
Anspruch 1 oder 2, worin gleichzeitig  
W für R<sup>1</sup>-A-C(R<sup>13</sup>) steht;

35

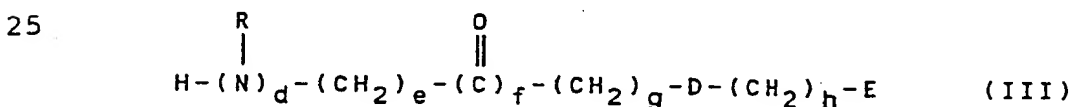
- Y für eine Carbonylgruppe steht;  
1 Z für  $N(R^0)$  steht;  
A für einen 1,4-Phenylene-Rest steht;  
B für einen Methylenrest steht;  
D für  $C(R^2)(R^3)$  steht;  
5 E für  $R^{10}CO$  steht;  
R und  $R^0$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, stehen;  
 $R^1$  für  $H_2N-C(=NH)$ ,  $H_2N-C(=NH)-NH$  oder  $H_2N-CH_2$  steht;  
10  $R^2$  für Wasserstoff steht;  
 $R^3$  für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylen-  
15 dioxy, Hydroxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzoyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen  $(C_1-C_4)$ -Alkylrest, einen  $(C_2-C_4)$ -Alkenylrest, einen  $(C_2-C_4)$ -Alkynylrest oder einen  $(C_5-C_6)$ -Cycloalkylrest  
20 steht, und insbesondere  $R^3$  für einen Phenylrest steht;  
 $R^{10}$  für Hydroxy oder  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy, insbesondere  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, steht, und bevorzugt  $R^{10}$  für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;  
25  $R^{13}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;  
b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;  
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.
- 30 8. 5-Ring-Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 2 und 7, worin gleichzeitig  
W für  $R^1-A-C(CH_3)$  steht;  
Y für eine Carbonylgruppe steht;

- Z für NH steht;  
 1 A für einen 1,4-Phenylene-Rest steht;  
 R<sup>1</sup> für einen Amino-imino-methyl-Rest steht;  
 B für einen Methylenrest steht;  
 D für CH(Phenyl) steht;  
 5 E für Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl  
 oder Isopropoxycarbonyl steht;  
 R für Wasserstoff steht;  
 b, c, d und h für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen,  
 und bevorzugt an dem Chiralitätszentrum in der 4-Position  
 10 des Imidazolidin-Rings und dem für D stehenden chiralen  
 Kohlenstoffatom jeweils eine einheitliche Konfiguration  
 vorliegt.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allge-  
 15 meinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1  
 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragment-  
 kondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



ausführt, wobei

- 30 W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, d, e, f, g und h wie in  
 den Ansprüchen 1 bis 8 angegeben definiert sind und G für

1 Hydroxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, aktivierte  
Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Aktivester oder  
gemischte Anhydride, oder für Isocyanato steht.

5 10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I  
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder  
ihrer physiologisch verträglichen Salze als Hemmstoffe  
der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Kar-  
zinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochen-  
oberfläche.

10 11. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet,  
daß es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen  
Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8  
und/oder ein oder mehrere physiologisch verträgliche  
15 Salze davon als Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch  
annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls  
noch ein oder mehrere andere pharmakologische Wirkstoffe  
enthält.

20 12. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Prä-  
parates, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der  
allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der An-  
sprüche 1 bis 8 und/oder ein oder mehrere physiologisch  
verträgliche Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man  
25 diese zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und  
Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren  
anderen pharmakologischen Wirkstoffen in eine geeignete  
Darreichungsform bringt.

30

35

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D233/76 A61K31/415 C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,93 18057 (CASSELLA AG) 16 September 1993 cited in the application see page 18, line 5 - line 10; claim 1	1-12
X	EP,A,0 530 505 (CASSELLA AG) 10 March 1993 cited in the application example 4 see claim 1	1-12
X	EP,A,0 512 831 (MERCK & CO. INC.) 11 November 1992 cited in the application see claim 1	1-12
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 1995

Date of mailing of the international search report

- 6. 03. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, M



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No.

PCT/EP 94/03491

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 566 919 (CASSELLA AG) 27 October 1993 cited in the application see page 10, line 32; claim 1 ---	1-12
Y	EP,A,0 449 079 (CASSELLA AG) 2 October 1991 cited in the application see page 8, line 9; claim 1 ---	1-12
A	GB,A,2 032 419 (WELLCOME FOUNDATION) 8 May 1980 see claim 1 ---	1-12
A	EP,A,0 006 352 (BEECHAM) 9 January 1980 see claim 1 -----	1-12

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9318057	16-09-93	DE-A- 4207254 CA-A- 2130174 EP-A- 0629211	09-09-93 16-09-93 21-12-94
EP-A-0530505	10-03-93	DE-A- 4126277 AU-B- 651716 AU-A- 2089292 JP-A- 5213895 US-A- 5389614	11-02-93 28-07-94 11-03-93 24-08-93 14-02-95
EP-A-0512831	11-11-92	AU-B- 647618 AU-A- 1611192 BG-A- 98194 CN-A- 1067883 JP-A- 6009525 NO-A- 933999 WO-A- 9219595 US-A- 5281585	24-03-94 12-11-92 30-09-94 13-01-93 18-01-94 05-11-93 12-11-92 25-01-94
EP-A-0566919	27-10-93	DE-A- 4213634 AU-B- 3820393 CZ-A- 9300586 JP-A- 6116245	28-10-93 28-10-93 16-02-94 26-04-94
EP-A-0449079	02-10-91	DE-A- 4009506 AU-B- 634039 AU-A- 7365391 JP-A- 4217962	26-09-91 11-02-93 03-10-91 07-08-92
GB-A-2032419	08-05-80	NONE	
EP-A-0006352	09-01-80	NONE	

### A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D233/76 A61K31/415 C07D401/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

### C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,93 18057 (CASSELLA AG) 16. September 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 18, Zeile 5 - Zeile 10; Anspruch 1 ---	1-12
X	EP,A,0 530 505 (CASSELLA AG) 10. März 1993 in der Anmeldung erwähnt Beispiel 4 siehe Anspruch 1 ---	1-12
X	EP,A,0 512 831 (MERCK & CO. INC.) 11. November 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 ---	1-12
	---	
	-/--	

**X** Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilien

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

**'A'** Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

**'E'** älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

**“O” Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht**

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

<sup>T</sup> Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

**"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden**

Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

**\*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist**

**Datum des Abschlusses der internationalen Recherche**

20. Februar 1995

**Absendedatum des internationalen Recherchenberichts**

- 6. 03. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

### Bevollmächtigter Bediensteter

Gettins, M

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 566 919 (CASSELLA AG) 27. Oktober 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 10, Zeile 32; Anspruch 1 ---	1-12
Y	EP,A,0 449 079 (CASSELLA AG) 2. Oktober 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 8, Zeile 9; Anspruch 1 ---	1-12
A	GB,A,2 032 419 (WELLCOME FOUNDATION) 8. Mai 1980 siehe Anspruch 1 ---	1-12
A	EP,A,0 006 352 (BEECHAM) 9. Januar 1980 siehe Anspruch 1 -----	1-12